

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Mai 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/059871 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 205/08 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/010840

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. November 2006 (13.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 055 726.0  
23. November 2005 (23.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JAEHNE, Gerhard** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **LINDENSCHMIDT, Andreas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt

am Main (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KRAMER, Werner** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHMIDER, Wolfgang** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

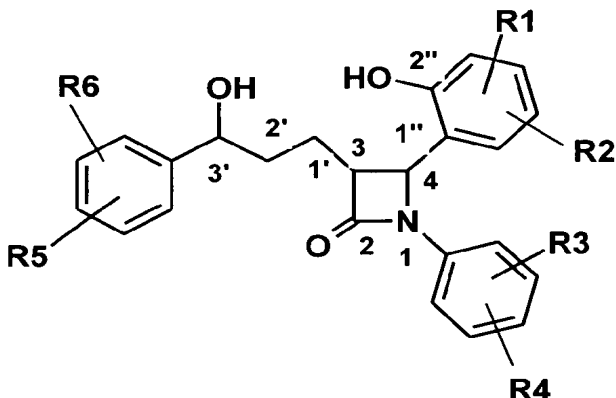
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HYDROXY-SUBSTITUTED DIPHENYLAZETIDINONES FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDAEMIA

(54) Bezeichnung: HYDROXY-SUBSTITUIERTE DIPHENYLAZETIDINONE ZUR BEHANDLUNG VON HYPERLIPIDÄMIE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are defined as specified, and to their physiologically compatible salts. The compounds are suitable, for example, as hypolipidaemic drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 2007/059871 A1

## Beschreibung

HYDROXY-SUBSTITUIERTE DIPHENYLAZETIDINONE ZUR BEHANDLUNG VON HYPERLIPIDÄMIE

5

Die Erfindung betrifft mit Hydroxyfunktionen substituierte Diphenylazetidinone und deren physiologisch verträgliche Salze.

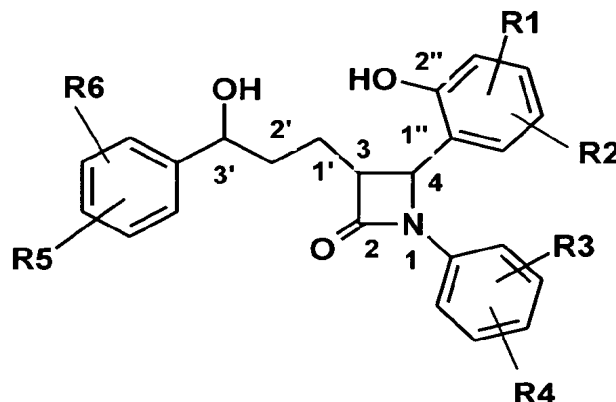
Es sind bereits gering resorbierbare Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung  
10 zur Behandlung von Hyperlipidämie beschrieben worden (PCT/EP03/05816, PCT/EP03/05815 und PCT/EP03/05816).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.

15 Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, geringere Leberspiegel aufweisen. Die geringeren Leberspiegel reduzieren die Belastung der Leber und vermindern die Möglichkeit von Drug-Drug Interaktionen.

20 Die Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen, die eine zusätzliche Hydroxyfunktion in 2''-Stellung tragen.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



25

I

worin bedeuten

- R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>, wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch –S(O)<sub>n</sub>–, mit n = 0 – 2, –O–, –(C=O)–, –(C=S)–, –CH=CH–, –C≡C–, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)–, –N(Phenyl)–, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)–, –N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)–, –N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)–, –N(CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl), N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Aryl), –N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Heteroaryl), –NH– oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können;
- H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- R7 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-

$C_6$ -Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

5 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Aryl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

10

LAG

C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-cycloaliphatischer mit 2 bis 9 Hydroxyfunktionen substituierter Rest oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-aliphatischer mit 2 bis 10 Hydroxyfunktionen substituierter Rest, wobei jeweils eine oder mehrere Hydroxyfunktionen durch einen –NHR<sub>8</sub>-Rest ersetzt sein können;

15

Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren; acyclischer, mono- oder bi-cyclischer Trialkylammonium-Rest, acyclischer, mono- oder bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, wobei bis zu drei Kohlenstoffatome durch N, O oder S(O), mit n = 0-2, ersetzt sein können; N-alkylierte Heteroaromaten, wie z. B. Imidazolium oder

20 Pyridinium;

20

-O-(SO<sub>2</sub>)-OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-SO<sub>3</sub>H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NH<sub>2</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NHOH); -NR<sub>8</sub>-C(=NR<sub>9</sub>)(NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>); wobei n = 1 – 5 ist und R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl,

25 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl sein können;

25

wobei immer mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die Bedeutung

(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>, wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-

30

Atome des Alkylenrests durch –S(O)<sub>n</sub>-, mit n = 0 – 2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-, -N(CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl), N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Aryl), -

N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Heteroaryl), -NH- oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können; besitzen muß,

5 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des  
 10 Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- oder -NH- oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können, besitzt.

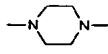
15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylen-(LAG) hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, oder -NH- oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können.

20 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylen-(LAG) hat; worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)- oder -NH- oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte  
 25 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können.

Noch weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -O-CH<sub>2</sub>-Aryl-CH<sub>2</sub>-(LAG), -CH<sub>2</sub>-O-(C=O)-Heterocycloalkyl-(LAG), -CH<sub>2</sub>-NH-(C=O)-Heterocycloalkyl-(C=O)-CH<sub>2</sub>-(LAG), -CH<sub>2</sub>-Heterocycloalkyl-(LAG), -NH-  
 30 (C=O)-Heterocycloalkyl-(LAG) oder -O-(C=O)-Heterocycloalkyl-(LAG) besitzt.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3

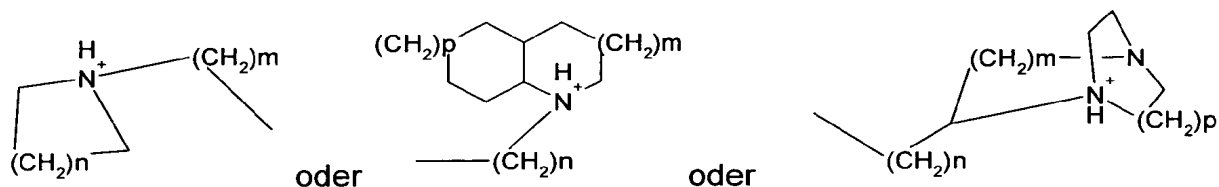
die Bedeutung  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{Heterocycloalkyl}-(\text{LAG})$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{Heterocycloalkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-(\text{LAG})$ ,  $-\text{CH}_2-\text{Heterocycloalkyl}-(\text{LAG})$ ,  $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{Heterocycloalkyl}-(\text{LAG})$  oder  $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{Heterocycloalkyl}-(\text{LAG})$  besitzt.

- 5 Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 als Heterocycloalkylrest den 1,4-Piperazindiylrest (  ) besitzt.

- Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe LAG ein Sulfatrest ( $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ ), ein Sulfonsäurerest ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), ein mono- oder bicyclischer Cycloalkylrest, in dem ein oder mehrere Kohlenstoffe durch Stickstoff ausgetauscht sind oder ein mono- oder bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest ist.
- 10

- Unter einem mono- oder bicyclischen Trialkylammonium-Rest wird ein mono- oder bicyclischer Cycloalkylrest, in dem ein oder mehrere Kohlenstoffe durch Stickstoff ausgetauscht sind und der Stickstoff einen zusätzlichen Wasserstoff und positive Ladung trägt, verstanden.
- 15

Z.B. Reste wie



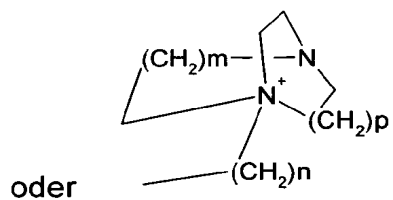
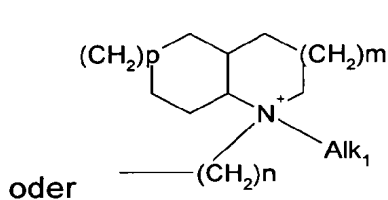
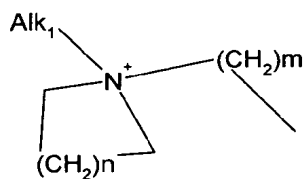
20

, wobei n, m und p unabhängig voneinander 0 – 10 sein können und eine oder mehrere  $\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch O,  $\text{S}(\text{O})_n$ , wobei n = 0 – 2 sein kann, NH, N-( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ )-Alkyl, N-Phenyl oder N- $\text{CH}_2$ -Phenyl ersetzt sein können.

- 25 Unter einem mono- oder bicyclischen Trialkylammoniumalkyl-Rest wird ein mono- oder bicyclischer Cycloalkylrest, in dem ein oder mehrere Kohlenstoffe durch Stickstoff ausgetauscht sind und der Stickstoff einen zusätzlichen Alkylrest und positive Ladung trägt, verstanden.

6

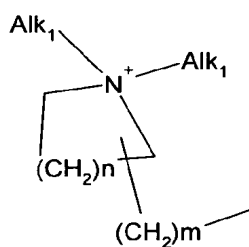
Z.B. Reste wie



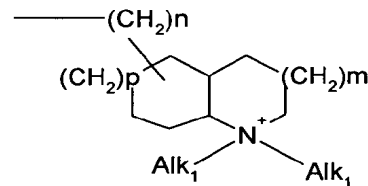
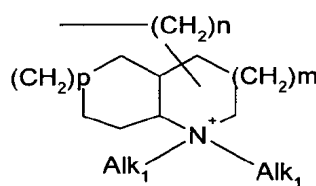
oder

oder

oder

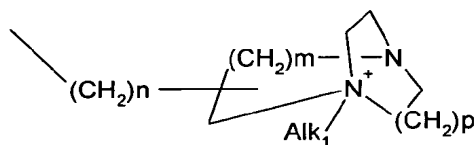


oder



5

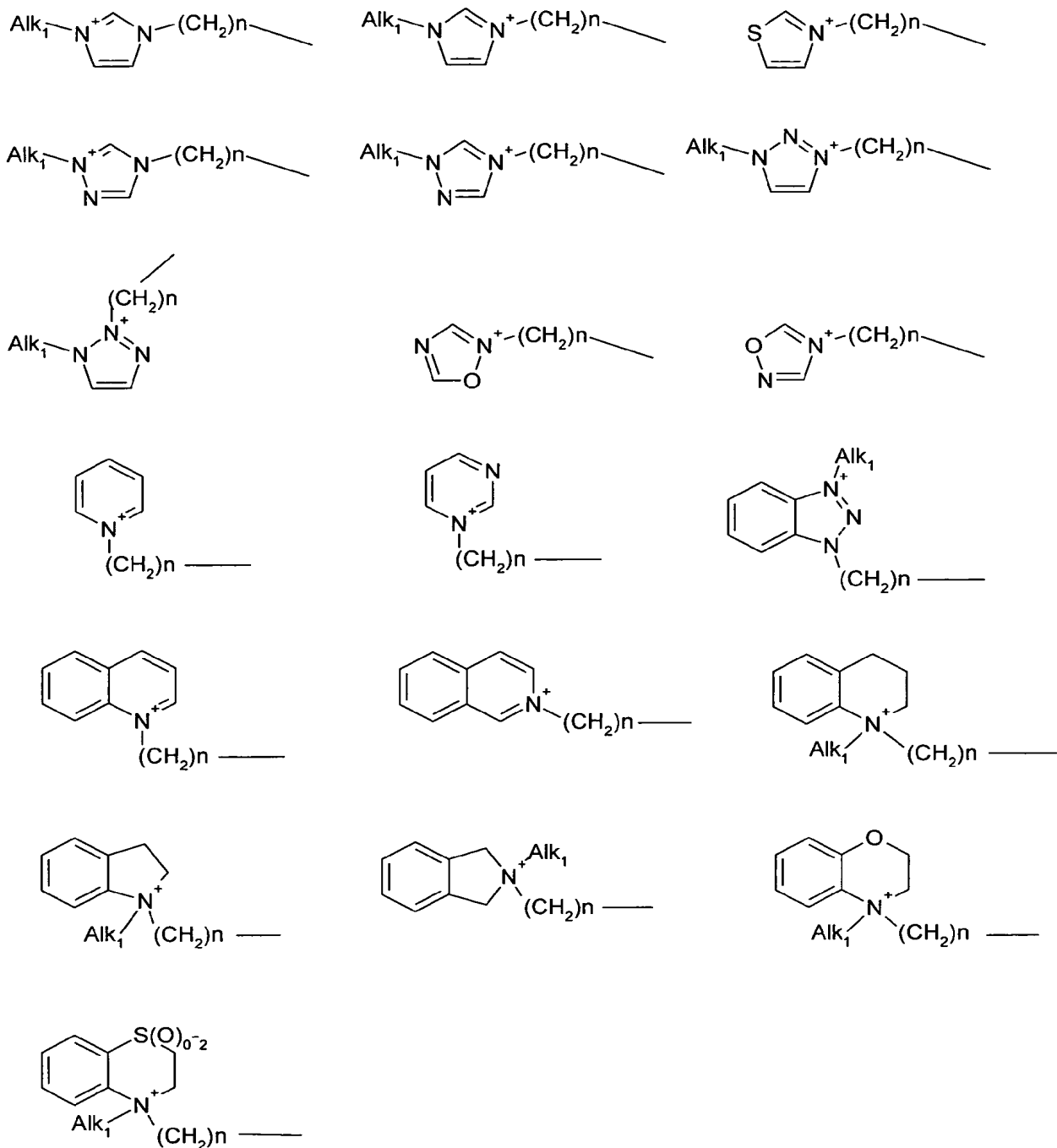
oder



- 10 verstanden, wobei n, m und p unabhängig voneinander 0 – 10 sein können und eine oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S(O)<sub>n</sub>, wobei n = 0 – 2 sein kann, NH, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, N-Phenyl oder N-CH<sub>2</sub>-Phenyl ersetzt sein können und Alk<sub>1</sub> einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

15

Unter N-alkylierten Heteroaromaten werden Reste wie z.B.



verstanden, wobei  $n$  0 – 10 sein kann und  $\text{Alk}_1$  einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für



- medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-,
- 5 Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, und Weinsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet.
- 10 Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Zinksalze, Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)-, Diethanolamin-, Lysin-, Arginin-, Cholin-, Meglumin- oder Ethylendiamin-Salze.
- 15 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion oder Kation gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.
- 20 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.
- 30 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels  
5 sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg  
15 (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidion-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der  
20 oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich  
25 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen  
30 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen

gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die  
5 geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente  
10 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in  
15 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,  
20 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger  
25 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,  
30 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

- 5 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 10 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen
- 15 Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug
- 20 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus<sup>®</sup> (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964 oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera<sup>®</sup> oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex)
- 25 oder Oral-lyn<sup>™</sup> (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- 30 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- Sulfonylharnstoffe,  
Biguanidine,  
Meglitinide,  
Oxadiazolidindione,  
5 Thiazolidindione,  
Glukosidase-Inhibitoren,  
Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,  
Glukagon-Antagonisten,  
Glukokinaseaktivatoren,  
10 Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase  
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),  
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),  
GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und  
WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,  
15 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),  
Insulin-Sensitizer,  
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder  
Glykogenolyse beteiligt sind,  
Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der  
20 Glukoserückresorption,  
Hemmstoffe der 11 $\beta$ -HSD1,  
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),  
Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),  
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe  
25 und antilipidämische Wirkstoffe,  
Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern,  
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,  
PPAR- und RXR-Modulatoren und  
Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,

Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, L-659699 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
5 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB)  
10 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon) verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945 verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Muraglitazar, Tesaglitazar, Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5),  
25 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 verabreicht.  
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
30 Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
5 Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705 ,  
10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005  
15 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.  
20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® (Omega-3-Fettsäuren; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
30 Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure,  $\beta$ -Caroten oder Selen verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
5 Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B12 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886),  
verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
15 Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494 oder wie  
in WO2005077907 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027)  
20 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure,  
verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962),  
verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit Insulin verabreicht.



Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide oder Nateglinid, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875, WO2005065680, beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031 oder WO2004072066 oder WO2005080360 beschrieben sind, verabreicht.
- 10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. CS-917, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z. B. KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit

- 25 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X oder wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.
- 30

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD1), wie z. B. BVT-2733 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in WO2005073199 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen wie in

WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
5 Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in  
10 US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117 beschrieben.

- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.  
20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glucocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination  
30 mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des  
5 PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357,

10 WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727,  
15 WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111,  
20 WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897 beschrieben sind);

MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder

25 THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797,

30 WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 beschrieben sind;

- Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458 beschrieben sind);
- 5 Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));
- 10 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
- Urocortin-Agonisten;
- β3-Agonisten (wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451));
- MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- 15 MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780 beschrieben sind);
- 20 CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180);
- Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
- 25 gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
- 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
- 5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356 oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005082859 beschrieben sind);
- 30 5-HT6 Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
- Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);

- Galanin-Rezeptor Antagonisten;  
Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);  
Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));
- 5 Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;  
TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);  
entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;
- 10 Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);  
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin);  
Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569);
- 15 Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907 beschrieben;  
Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277 beschrieben;
- 20 Oxyntomodulin;  
Oleoyl-Estron
- oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293,
- 25 WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316 beschrieben, verabreicht.
- Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10),
- 30 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

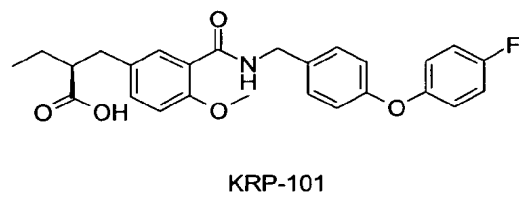
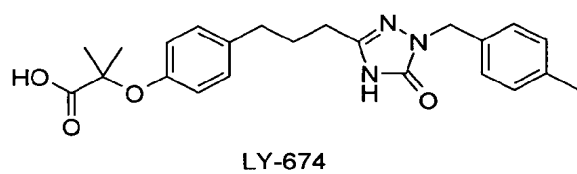
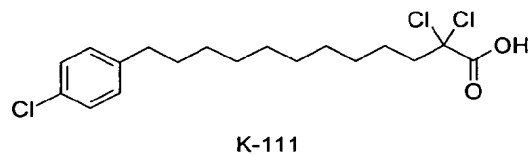
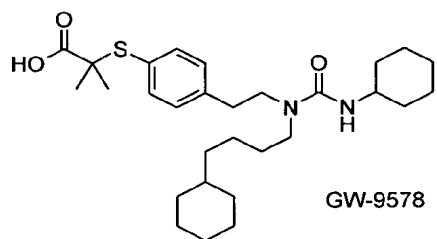
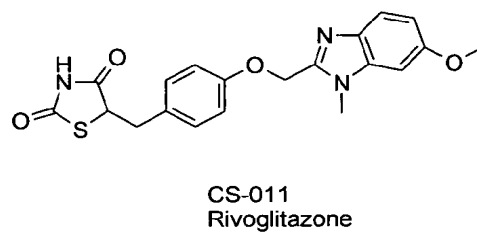
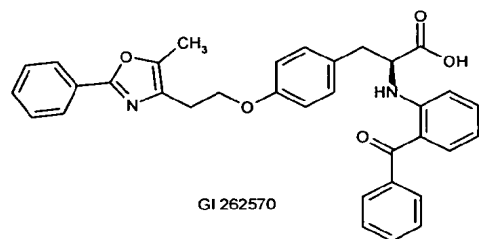
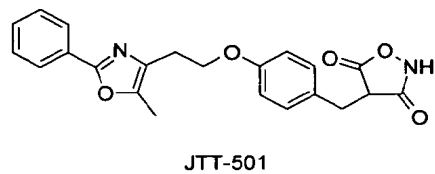
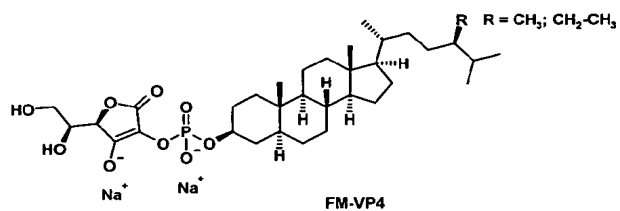
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

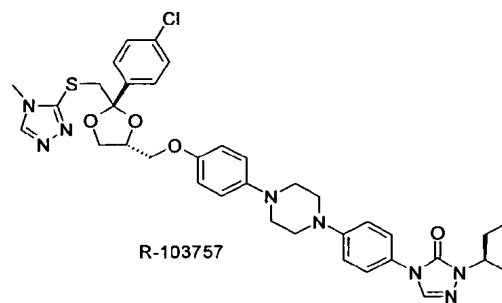
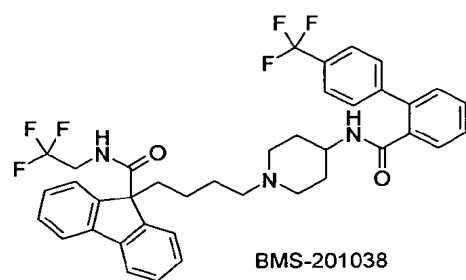
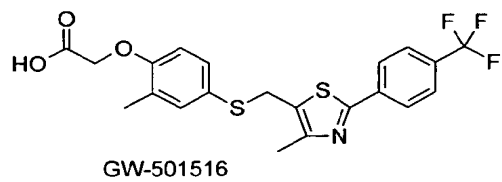
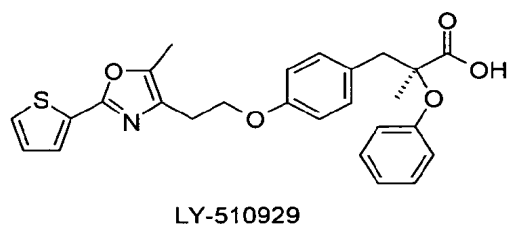
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, 10 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von 15 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

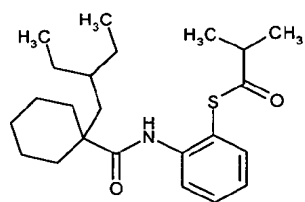
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und 20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



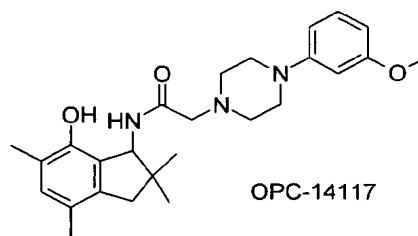


5

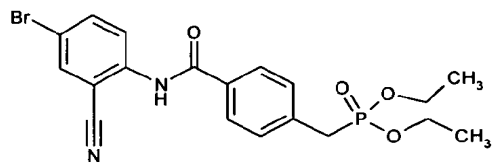




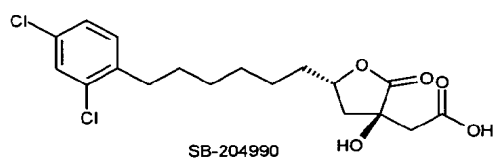
JTT-705



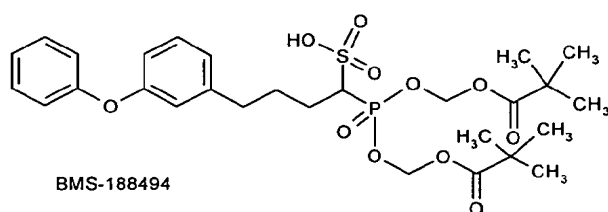
OPC-14117



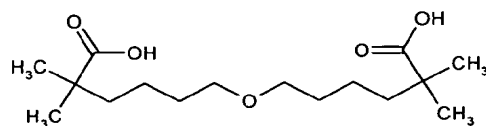
NO-1886



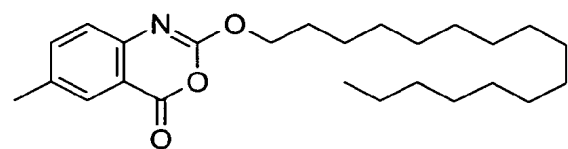
SB-204990



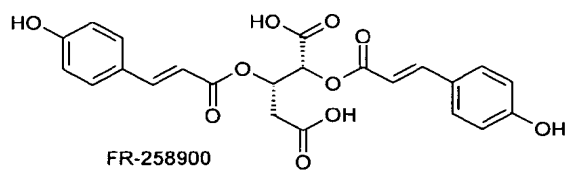
BMS-188494



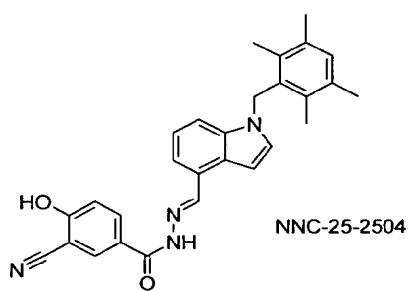
CI-1027



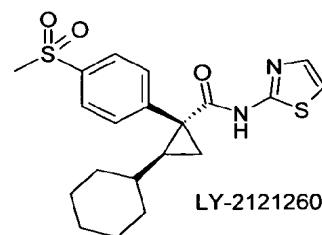
ATL-962



FR-258900

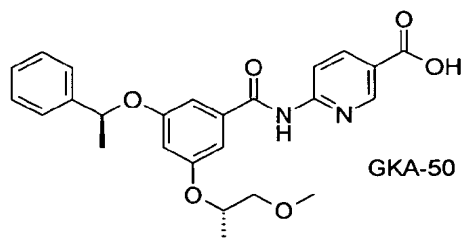


NNC-25-2504

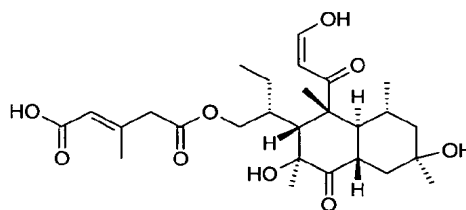


LY-2121260

5

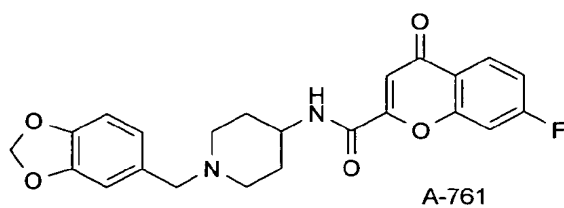
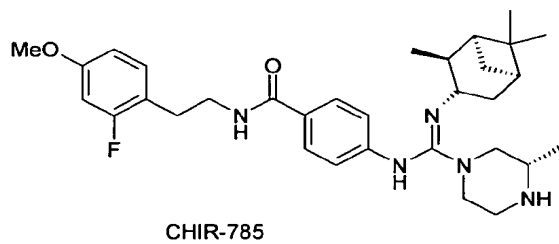
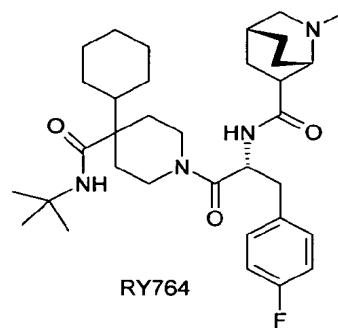
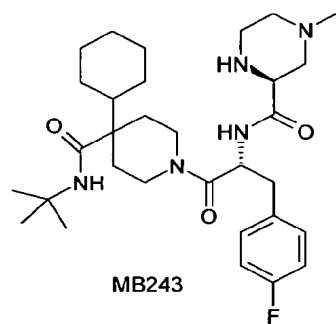
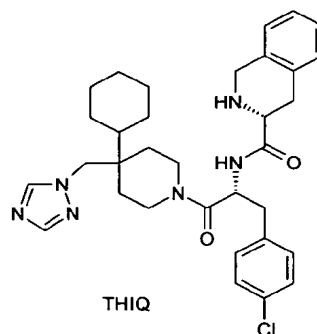
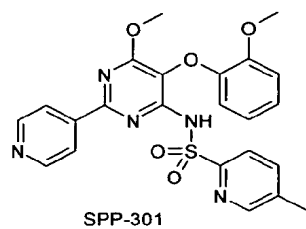
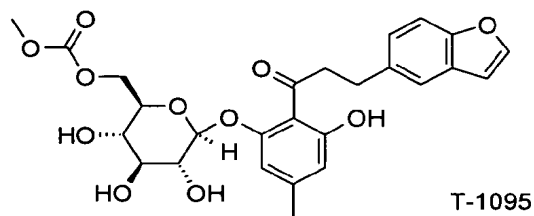
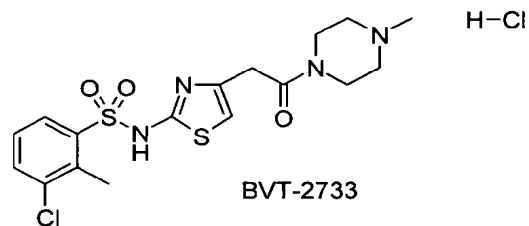
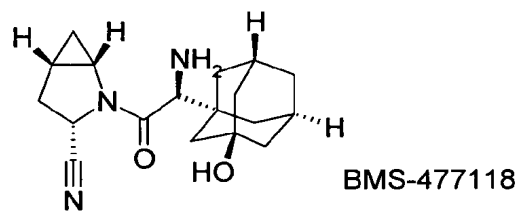
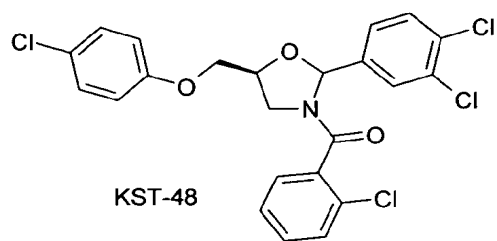


GKA-50

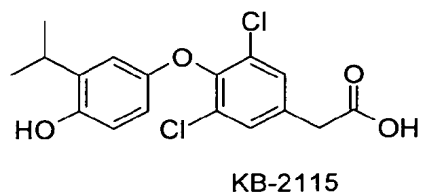
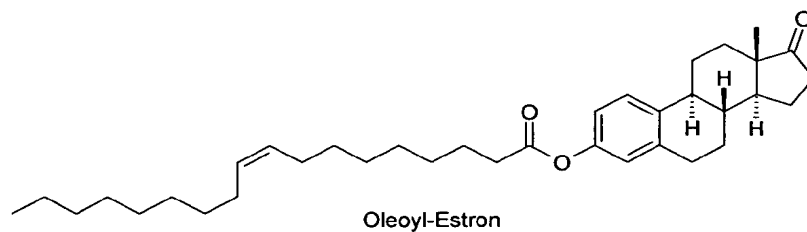
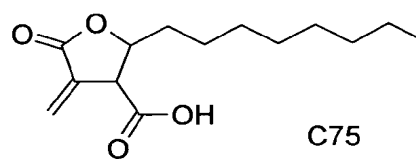
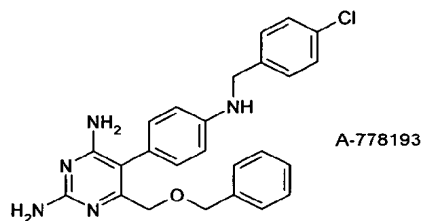
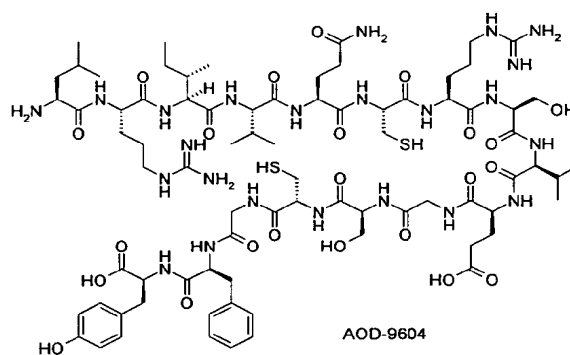
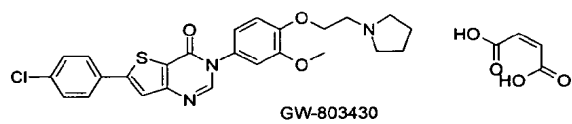
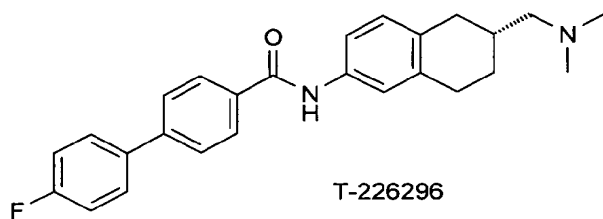
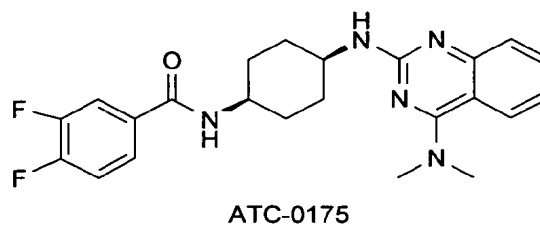
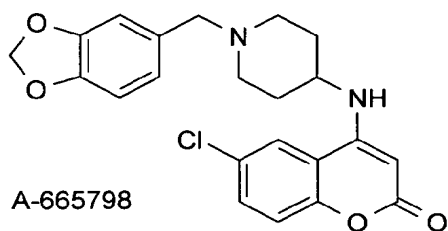


FR-225654

26



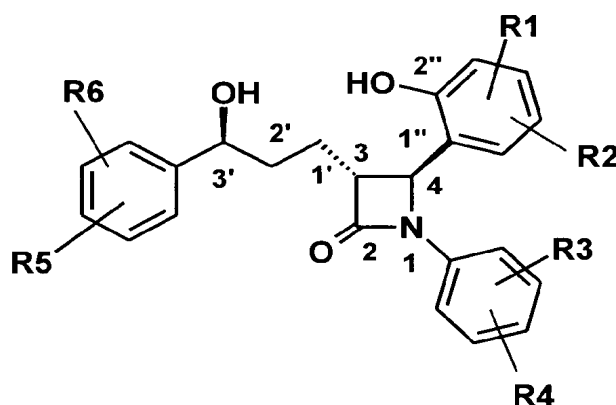
27



Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

5

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

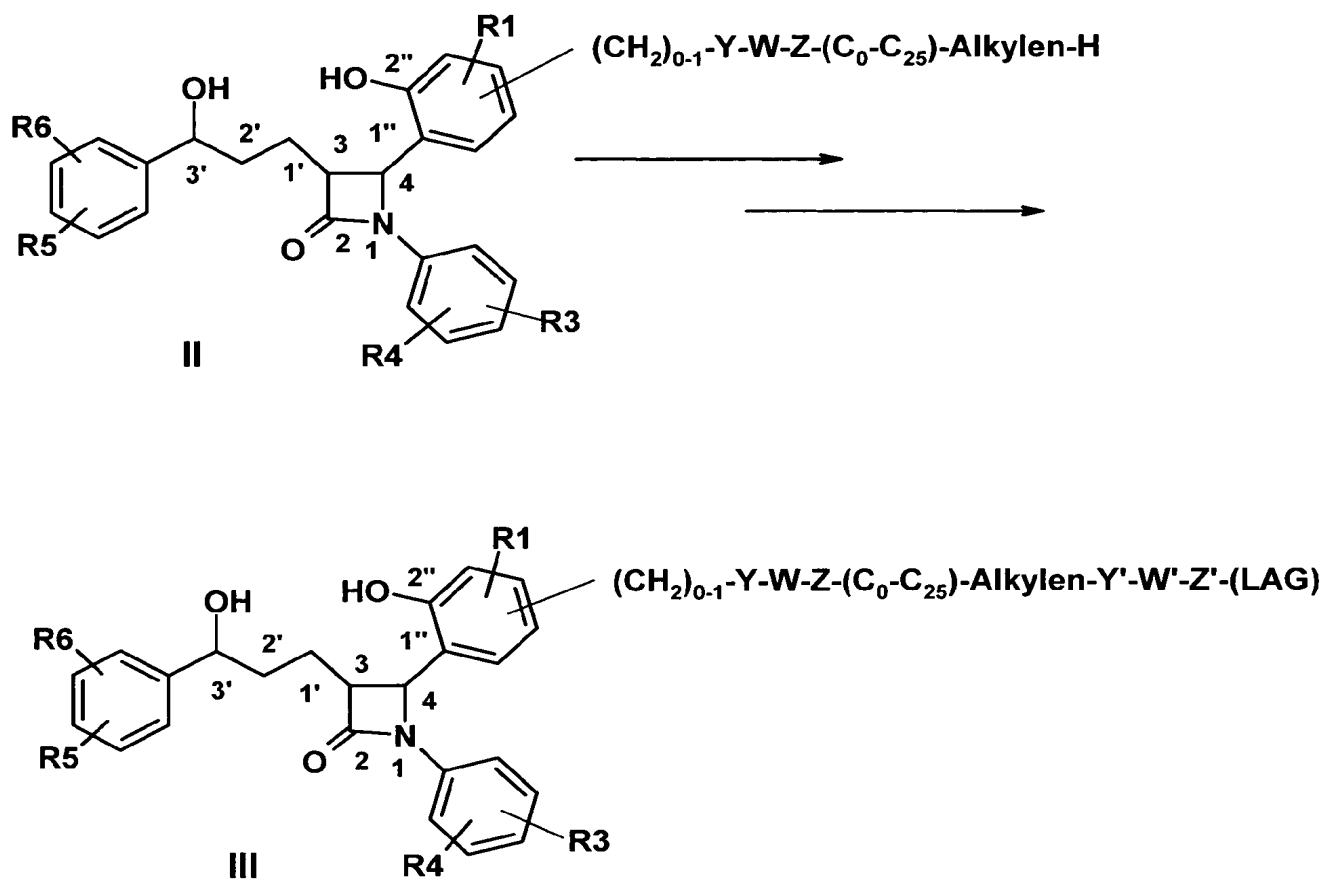


10

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest, der durch Säuren wie 3M Salzsäure abspaltbare t-Butylcarbamat (BOC-)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



5

Y, W, Z, Y', W', Z' können unabhängig voneinander –NH–, –O–, –(C=O), Phenyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl oder eine Bindung bedeuten und LAG kann die Bedeutungen wie weiter vorn beschrieben haben.

10

Die Verknüpfung von  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-Y-W-Z-(C}_0\text{-C}_{25}\text{)-Alkylen-H}$  in Verbindung II kann alternativ auch an einem der anderen beiden Phenylringen sein.

15

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man z.B. ein aktiviertes in geeigneter Weise geschütztes Carbamat oder ein in geeigneter Weise geschütztes alpha, omega-Diol oder einen in

geeigneter Weise geschützten alpha, omega-Halogenoalkohol oder ein Alkylierungsmittel mit einem Amin oder einer Hydroxy-Verbindung der Formel II, wobei die Hydroxyfunktionen in 3'- bzw 2''-Stellung in geeigneter Weise geschützt sein können, umgesetzt. Nach Abspaltung der eventuell vorhandenen Schutzgruppe kann die

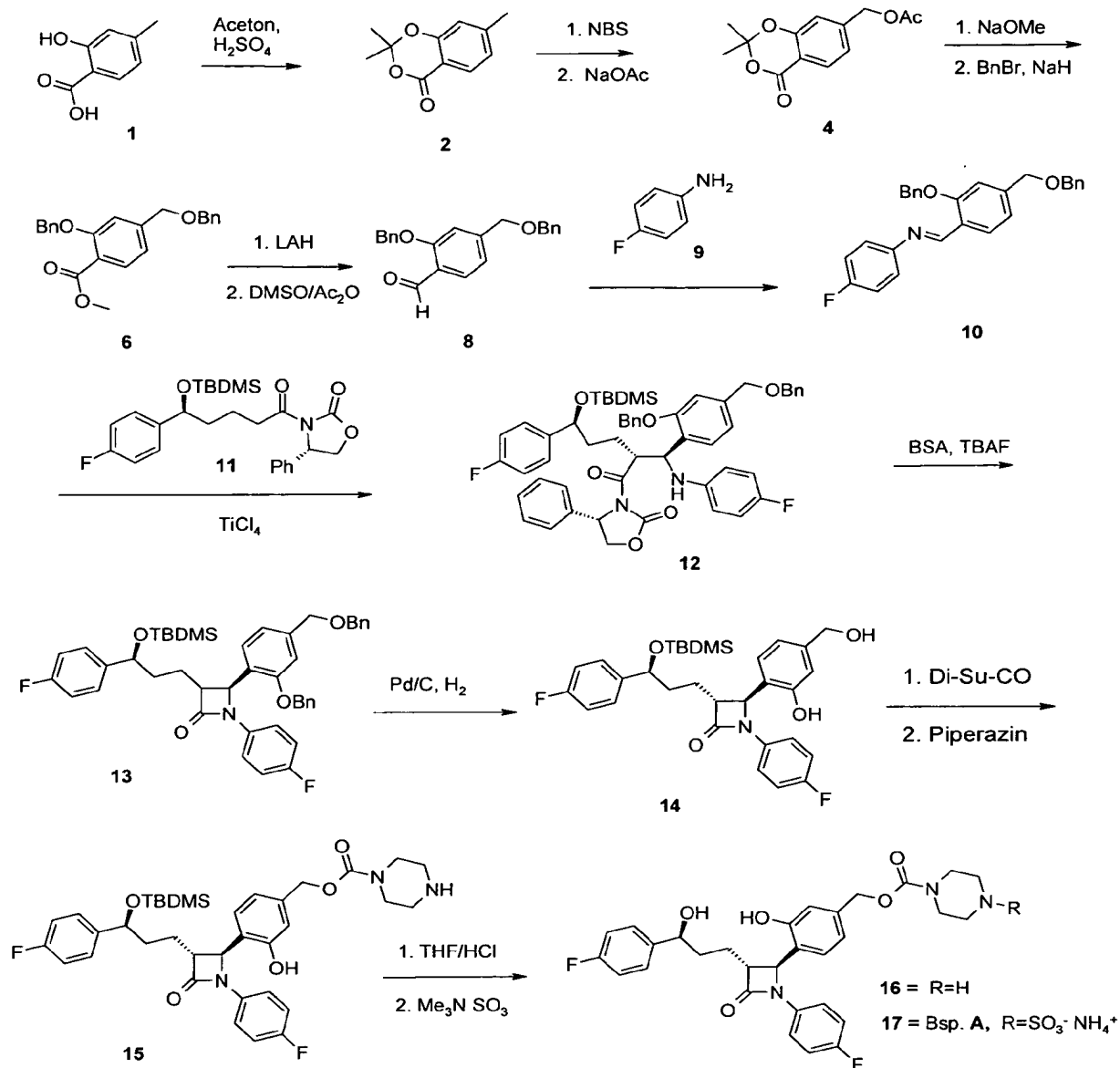
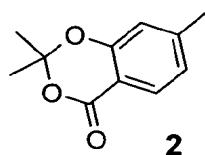
5 Verbindungen der Formel II in einem weiteren Schritt mit der Gruppe LAG verknüpft werden, z.B. unter Ausbildung von Schwefelsäuremonoamiden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne

10 dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

31

Schema 1

2,2,7-Trimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-on 2

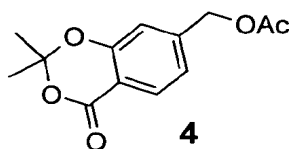


200 g (1.31 mol) 4-Methyl-salicylsäure **1** werden in 2 l Aceton und 400 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Unter einer Argonatmosphäre werden bei 0°C 50 ml konz. Schwefelsäure zugetropft. Die Reaktionslösung rührt man noch 90 Minuten bei 0°C. Dann wird rund 1 l Aceton abdestilliert und der Rückstand mit 1 l n-Heptan/Ethylacetat (4:1) und 1 l Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und nochmals mit 1 l n-Heptan/Ethylacetat (4:1) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird 2 mal mit 500 ml 10%-iger Natronlauge gewaschen, über 250 ml Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in wenig n-Heptan gelöst und mit Impfkristallen angeimpft. Man erhält 137.5 g kristallines Acetonid **2**.

7-Bromomethyl-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-on **3**

100 g (0.52 mol) Acetonid **2** werden in 1 l Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe von 6 g Benzoylperoxid wird 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach kühlt man auf Raumtemperatur ab und verdünnt mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (3:1). Diese Lösung wird über Kieselgel filtriert und nicht ganz zur Trockene eingeeengt (rund 50 ml Lösungsmittelrückstand). Diese Lösung wird bei -30°C über Nacht gelagert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und man erhält 69.5 g kristallines Benzylbromid **3**, das noch mit wenig Peroxyd verunreinigt ist.

Essigsäure-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-7-ylmethyl ester **4**

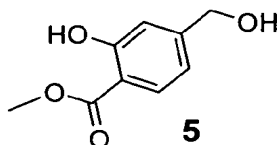


55 g (0.20 mol) Benzylbromid **3** werden in 550 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 30 g (0.37 mol) Natriumacetat lässt man über Nacht stehen. Zur Aufarbeitung wird mit 700 ml n-Heptan/Ethylacetat (2:1) und 500 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase 2 mal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n-

Heptan/Ethylacetat 4:1 bis 2:1) gereinigt und man erhält 22.9 g amorphes Produkt **4**.

2-Hydroxy-4-hydroxymethyl-benzosäure-methylester **5**

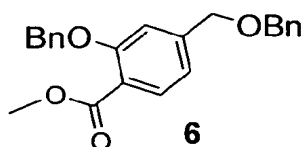
5



30 g (0.12 mol) Verbindung **4** werden in 100 ml Methanol suspendiert. Unter Rühren werden 300 ml 1 M NaOMe/MeOH Lösung zugetropft, wobei kurzzeitig eine klare Lösung entsteht. Nach 30 Minuten rühren wird die Lösung mit 320 ml 1 M HCl/MeOH sauer gestellt (die Lösung wird dabei farblos) und über wenig Kieselgel das entstandene NaCl abgetrennt. Dann wird eingeeengt und der Rückstand in 100 ml n-Heptan/Ethylacetat (2:1) suspendiert. Diese Lösung wird erneut über Kieselgel filtriert und mit der n-Heptan/Ethylacetat-Mischung nachgewaschen. Nach dem Abrauchen des Lösungsmittels erhält man 18.1 g Rohprodukt **5**.

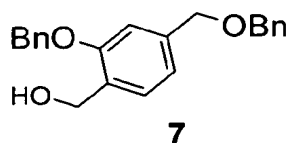
15

2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-benzosäure-methylester **6**



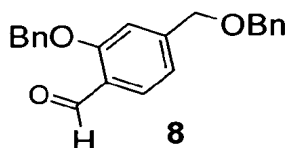
18.1 g Rohprodukt **5** werden in 360 ml DMF und 36 ml Benzylbromid gelöst. Unter Eisbadkühlung gibt man portionsweise insgesamt 15 g NaH (als 55 %-ige Suspension in Paraffinöl) zu und lässt dann 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Zum Vernichten von überschüssigen NaH und BnBr werden vorsichtig 4 ml Methanol zugetropft. Nach 15 Minuten wird 1 l n-Heptan/Ethylacetat (3:1) zugegeben und 3 mal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 6:1 bis 2:1) gereinigt. Man erhält 21.4 g perbenzyliertes Produkt **6**.

25

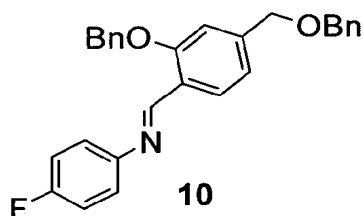
(2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-phenyl)-methanol 7

- 5 21.4 g (59.2 mmol) Methylester **6** werden in 270 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wird eine 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Diethylether bei 0°C langsam zugetropft und anschließend 15 Minuten bei 0°C gerührt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von 3 ml Ethylacetat zerstört. Um einen gut filtrierbaren Niederschlag zu bekommen, werden nacheinander vorsichtig 4 ml
- 10 Wasser, 4 ml 10 %-ige Natronlauge und 8 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird über Kieselgel filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und dann eingeeengt. Man erhält 19.7 g Rohprodukt **7**.

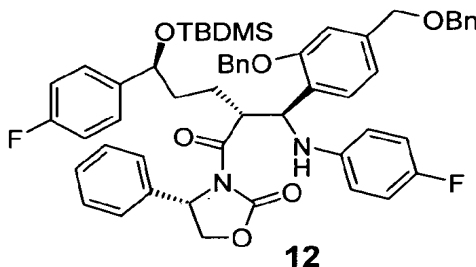
15 2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-benzaldehyd 8



- 19.7 g Rohprodukt **7** werden in 300 ml DMSO und 150 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Diese Reaktionslösung wird
- 20 dann mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat verdünnt und 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Restliches Essigsäureanhydrid wird mit Toluol abgeraucht und man erhält 19.2 g Aldehyd **8** als Rohprodukt.

(2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-benzylidene)-(4-fluoro-phenyl)-amin 10

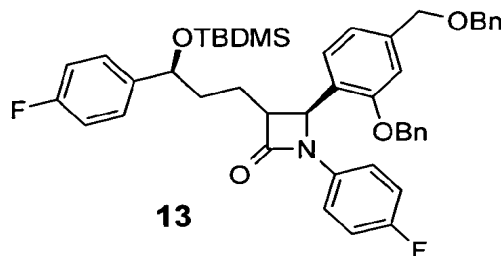
19.2 g Aldehyd **8** und 10 ml (103 mmol) p-Fluoranilin **9** (Fluka) werden mit 300 ml Toluol 2 Stunden am Wasserabscheider gekocht und man destilliert dabei rund 100 ml Toluol ab. Das restliche Toluol wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 2:1 + 1% Triethylamin) gereinigt und man erhält 25 g Imin **10**.

3-[2-[(2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-phenyl)-(4-fluoro-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluoro-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on **12**

5.0 g (10.6 mmol) Oxazolidinon **11** werden zusammen mit 2.1 ml Diisopropylethylamin in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argon auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man langsam 8.8 ml einer 1 M TiCl<sub>4</sub>/Methylenchlorid-Lösung zu. Dann wird 5 Minuten auf 20°C erwärmt und danach auf -30°C abgekühlt. Bei -30°C wird eine Lösung von 5.4 g (12.7 mmol) Imin **10** in 15 ml Methylenchlorid zugetropft und 30 Minuten bei -30°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über 100 ml Kieselgel filtriert. Die wässrige Phase wird nochmals mit 80 ml n-Heptan/Ethylacetat (2:1) extrahiert und die organische Phase wird verwendet um das Kieselgel der ersten Filtration nachzuwaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 4 :1 bis

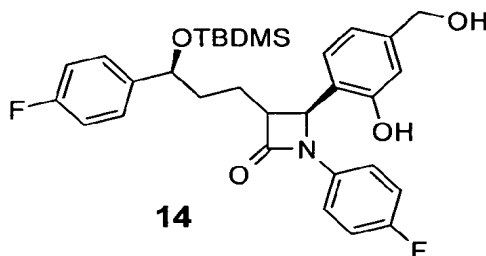
2:1 ) gereinigt. Man erhält 4.34 g Produkt **12**.

4-(2-Benzyloxy-4-benzyloxymethyl-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **13**



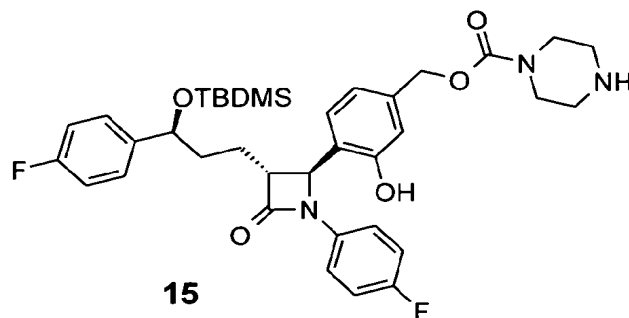
4.34 g (4.8 mmol) Verbindung **12** werden in 60 ml Toluol gelöst. Man tropft 3.4 ml Bis-trimethylsilylacetamid (BSA) zu und kühlt auf 0°C ab. Nach Zugabe von 1.7 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 4:1 bis 2:1) gereinigt und man erhält 2.27 g beta-Lactam **13**.

1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(2-hydroxy-4-hydroxymethyl-phenyl)-azetidin-2-on **14**



2.25 g (3.07 mmol) Lactam **13** werden in 40 ml Ethylacetat gelöst und mit 1 g 10 % Pd auf Aktivkohle 3 Stunden bei 6 bar Wasserstoff hydriert. Die Palladiumaktivkohle wird über wenig Kieselgel abgetrennt und der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 4:1 bis 2:1) gereinigt. Man erhält 640 mg Produkt **14**.

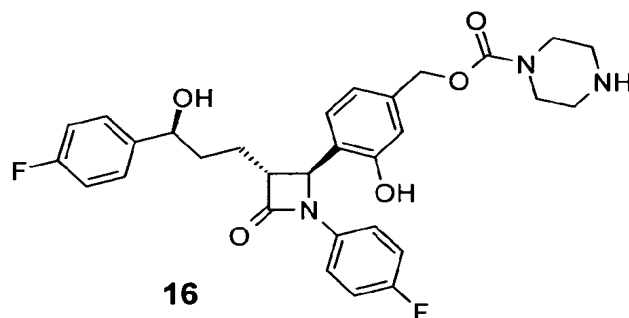
Piperazin-1-kohlensäure-4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-benzyl ester **15**



5

690 mg (1.25 mmol) Verbindung **14** werden in 10 ml Acetonitril gelöst. Man gibt nach einander 0.5 ml Triethylamin und 500 mg (1.9 mmol) Di-Su-CO (Fluka) zu und lässt 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Dann tropft man die Reaktionslösung in eine Lösung von 1 g Piperazin in 10 ml Acetonitril und rührt 1 Stunde nach. Die heterogene  
 10 Reaktionslösung wird direkt mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 100/7/1 dann 30/5/1 dann 30/10/3) gereinigt und man erhält 590 mg Produkt **15** als farblosen amorphen Feststoff.

15 Piperazin-1-kohlensäure-4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-benzyl ester **16**

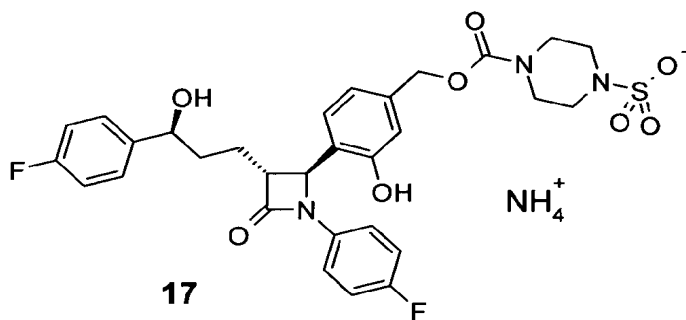


580 mg (0.87 mmol) Verbindung **15** löst man in 10 ml THF. Nach Zugabe von 5 ml 2 N wässriger HCl lässt man die homogene Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur  
 20 stehen. Die Lösung wird danach durch Zugabe einer Mischung von

Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak (30/10/30) basisch eingestellt und danach eingengt. Der Rückstand wird in wenig 30/5/1 suspendiert und mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3) gereinigt und man erhält 400 mg Verbindung **16** als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 551.60 ( $C_{30}H_{31}F_2N_3O_5$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 552.24 (M+H<sup>+</sup>).

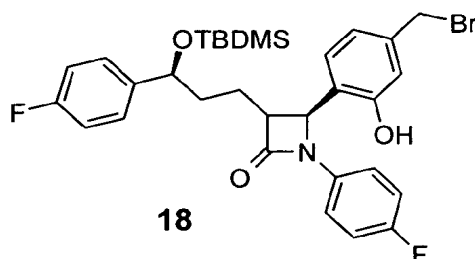
4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3- hydroxy-benzyloxycarbonyl)-piperazin-1-schwefelsäureamid Ammonium Salz **17**

(Beispiel A)



560 mg (1.0 mmol) Verbindung **16** werden in 15 ml Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 1 g Trimethylaminschwefelttrioxid-Komplex rührt man 2 Stunden bei 0°C. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/10/3 abgebrochen und die Suspension über wenig Kieselgel filtriert und mit Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/10/3 nachgewaschen. Dann wird eingengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3 dann 30/15/5) gereinigt. Man erhält 580 mg Produkt **17** als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 631.20 ( $C_{30}H_{31}F_2N_3O_8S$ ); MS (ESI<sup>-</sup>): 629.79 (M-H<sup>-</sup>).

4-(4-Bromomethyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **18**



5

100 mg (0.18 mmol) Benzylalkohol **14** werden in 3 ml DMF gelöst und auf -40°C gekühlt. Es werden 180 mg Triphenylphosphindibromid (Aldrich) zugegeben und 20 Minuten bei -40°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und 3 mal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen über wenig Kieselgel filtriert,

10

eingeeengt und man erhält 100 mg Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 20 ml THF gelöst und mit 10 ml 2 N wässriger HCl versetzt. Nach 18 Stunden bei

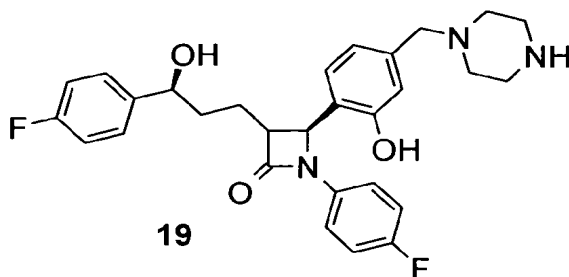
Raumtemperatur wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und nach Abtrennen der wässrigen Phase 2 mal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-

15

Heptan/Ethylacetat 2:1 bis 1:2) gereinigt. Man erhält 50 mg Benzylbromid **18**.

1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(2-hydroxy-4-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-azetidin-2-on **19**

20



40 mg (0.08 mmol) Bromid **18** werden in 2 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 50 mg Piperazin rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Suspension wird

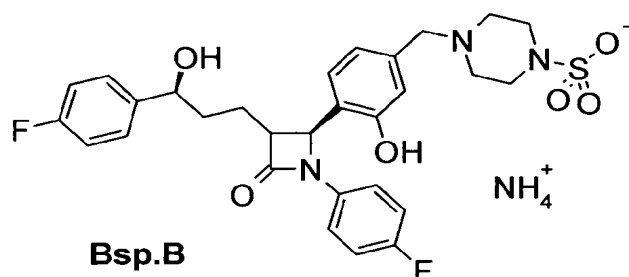


eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie

(Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3) gereinigt. Man erhält 42 mg Amin **19**.

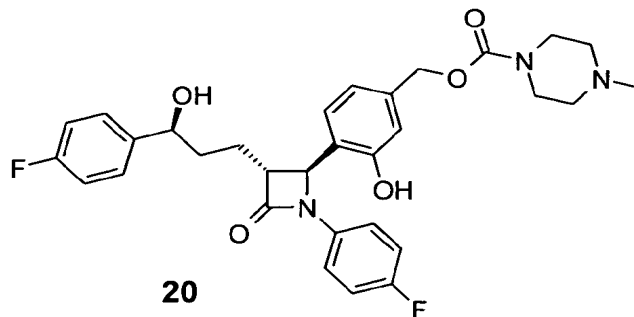
5

4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-benzyl)-piperazin-1--schwefelsäureamid ammonium salz (Beispiel B)



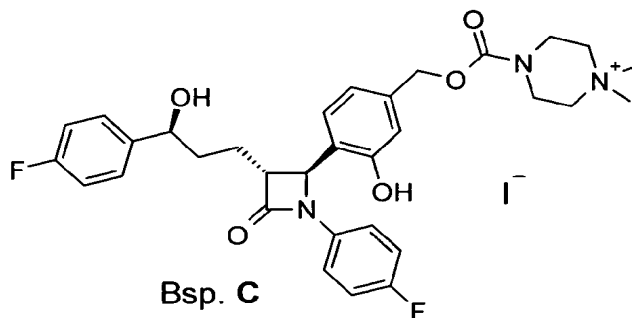
10 38 mg (0.075 mmol) Verbindung **19** werden analog der Synthese von Beispiel **A** umgesetzt und man erhält 30 mg Beispiel **B** als amorpher Feststoff mit dem Molekulargewicht 587.11 ( $C_{29}H_{31}F_2N_3O_6S$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 586.11 (M-H<sup>+</sup>).

15 4-Methyl-piperazin-1-kohlensäure-4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-benzyl ester **20**



200 mg (0.36 mmol) Benzylalkohol **14** werden analog der Synthese von Verbindung **15** und **16** umgesetzt und man erhält 90 mg Methylpiperazin **20** als amorpher Feststoff.

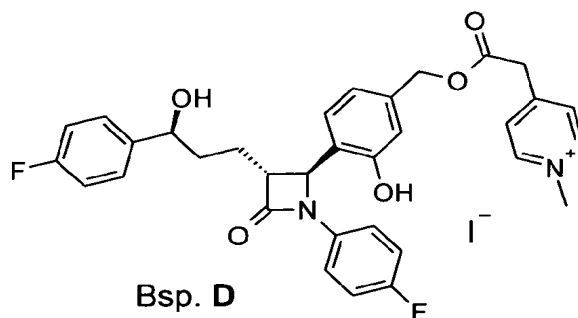
4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-benzyloxycarbonyl)-1,1-dimethyl-piperazin-1-ium-iodid (Beispiel C)



- 5 80 mg (0.14 mmol) Verbindung **20** werden in 5 ml Toluol gelöst und auf 80°C erwärmt. Zu dieser Lösung tropft man 0.8 ml Methyliodid zu und rührt 1 Stunde bei 80°C. Das ausgefallene Produkt wird filtriert, mit Toluol nachgewaschen und man erhält 72 mg farblosen Feststoff des Amoniumsalzes Bsp. **C** mit dem Molekulargewicht 580.26 ( $C_{32}H_{36}F_2N_3O_5$ ); MS (ESI): 580.12 ( $M^+$ ).

10

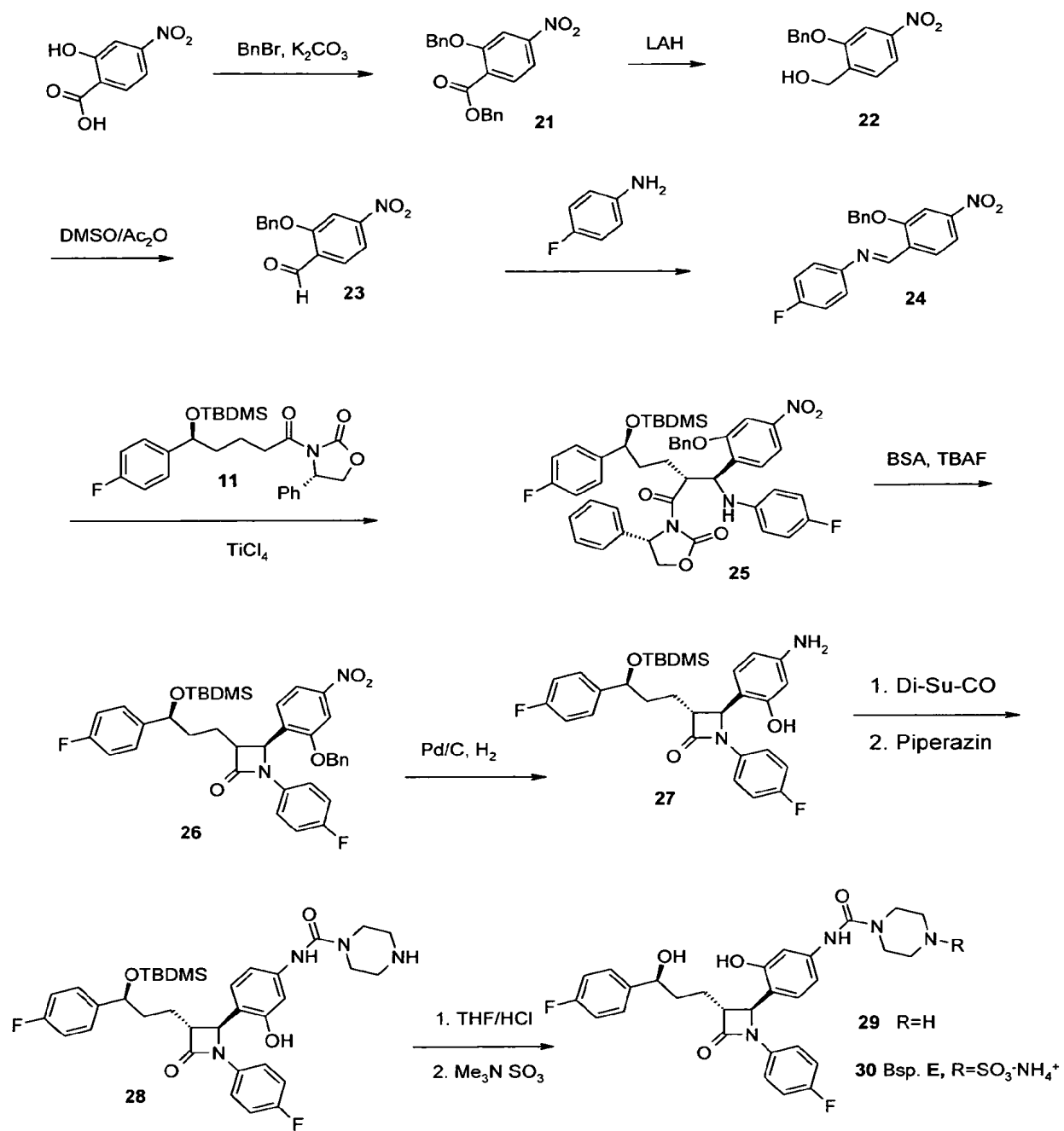
4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-benzyloxycarbonylmethyl)-1-methyl-pyridinium-iodid (Beispiel D)

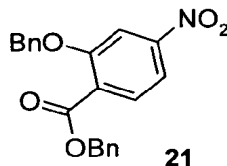


15

- 135 mg (0.24 mmol) Benzylalkohol **14** werden analog der Synthese von Verbindung Beispiel **C** umgesetzt und man erhält 53 mg Ammoniumsalz Beispiel **D** als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 588.23 ( $C_{33}H_{32}F_2N_3O_5$ ); MS (ESI): 588.36 ( $M^+$ ).

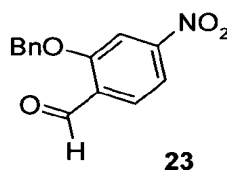
20

**Scheme 2**

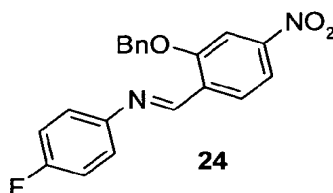
2-Benzoyloxy-4-nitro-benzosäure-benzylester 21

- 75 g (410 mmol) 4-Nitro-salicylsäure (Aldrich) werden in 1 l DMF und 190 ml Benzylbromid gelöst. Nach Zugabe von 200 g  $K_2CO_3$  wird die Suspension 16 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 l Ethylacetat und 1 l Wasser 15 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase noch 2 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel filtriert und eingeeengt bis das Produkt anfängt auszukristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt (70g) und mit n-Heptan/Ethylacetat (4:1) gewaschen. Beim Einengen der Mutterlauge fällt eine weitere Kristallfraktion aus (dies kann noch 2 mal wiederholt werden). Insgesamt erhält man 132 g kristallines Produkt **21**.

15 2-Benzoyloxy-4-nitro-benzaldehyd 23

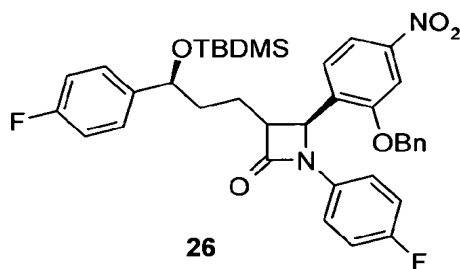


- 132 g (363 mmol) Nitroaromat **21** werden analog der Synthese von Verbindung **7** und **8** umgesetzt und man erhält Aldehyd **23** als farblosen Feststoff.
- 20

(2-Benzoyloxy-4-nitro-benzylidene)-(4-fluoro-phenyl)-amin 24

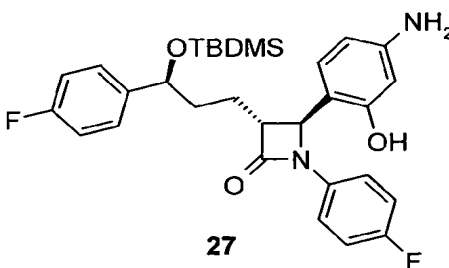
22.1 g (86 mmol) Aldehyd **23** und 12.0 g (108 mmol) 4-Flouranilin **9** werden analog der Synthese von Imin **10** umgesetzt und man erhält Imin **24** als kristallinen Feststoff.

5 4-(2-Benzoyloxy-4-nitro-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **26**



Aus 27.5 g (78.5 mmol) Imin **24** und 62.2 g (132 mmol) Oxazolidinon **11** erhält man, bei analogem Herstellungsverfahren wie für Verbindung **12** und **13**, 24 g beta-Lactam **26** als amorphen Feststoff.

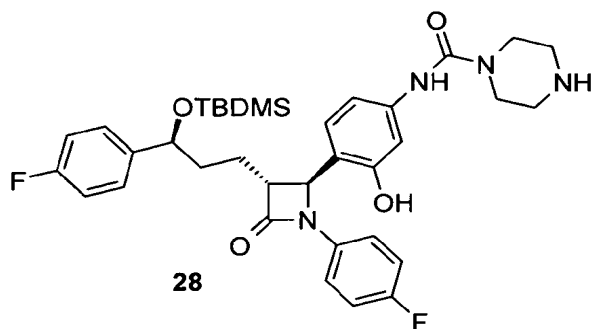
15 4-(4-Amino-2-benzyloxy-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **27**



24 g (36 mmol) **26** werden analog der Hydrierung von Verbindung **13** umgesetzt und man erhält 13.2 g Anilin **27** als amorphen Feststoff.

Piperazin-1-kohlensäure-{4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-phenyl}-amid **28**

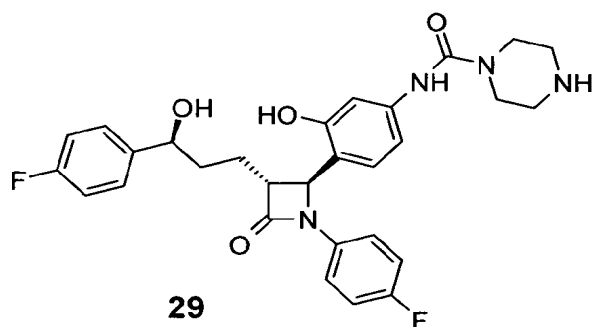
45



700 mg (1.3 mmol) Anilin **27** werden analog der Synthese von Amin **15** umgesetzt und man erhält 347 mg **28** als amorphen Feststoff.

5

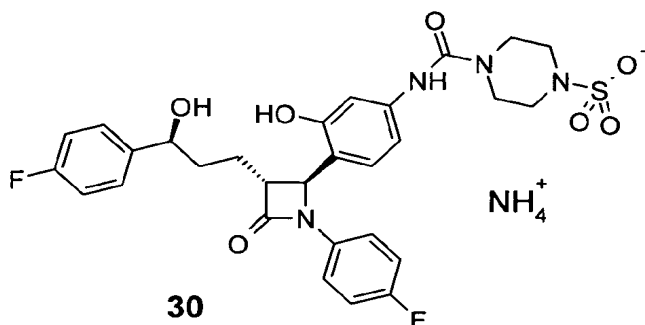
Piperazine-1-kohlensäure-(4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenyl)-amid **29**



10 337 mg (0.52 mmol) Piperazinderivat **28** werden analog der Synthese von Verbindung **16** umgesetzt und man erhält 217 mg **29** als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 536.58 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>); MS (ESI<sup>+</sup>): 537.13 (M+H<sup>+</sup>).

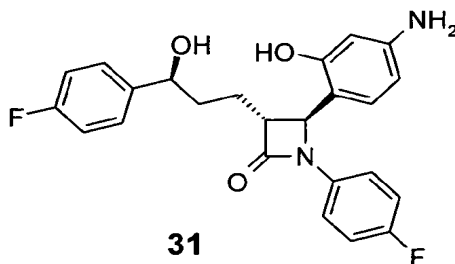
15 4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenylcarbamoyl)-piperazin-1-schwefelsäureamid ammoniumsalz **30**  
(Beispiel E)

46



370 mg (0.69 mmol) Verbindung **29** werden analog der Synthese von Beispiel **A** umgesetzt und man erhält 343 mg Schwefelsäureamid **30** (Beispiel **E**) als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 616.18 ( $C_{29}H_{30}F_2N_4O_7S$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 1233.28 (2M+H<sup>+</sup>).

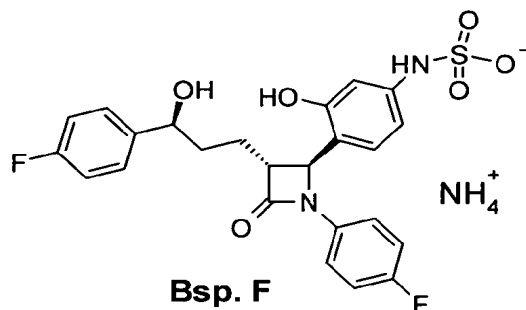
4-(4-Amino-2-hydroxy-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on **31**



2.5 g (3.8 mmol) Verbindung **27** werden analog der Synthese von Verbindung **16** silylentschützt und man erhält 1.23 g Anilin **31** als amorphen Feststoff.

(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenyl)-schwefelsäureamid ammoniumsalz (Beispiel **F**)

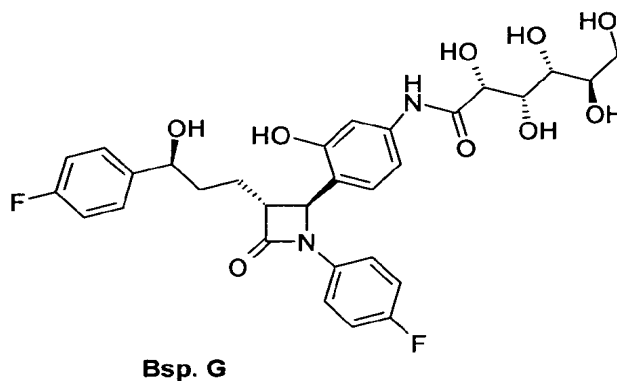
47



44 mg (0.10 mmol) Anilin **31** werden analog der Synthese von Verbindung **30** mit 120 mg Trimethylamin-schwefeldioxid-Komplex sulfatiert und man erhält 21 mg

- 5 Schwefelsäureamid Bsp. **F** als amorpher Feststoff mit dem Molekulargewicht 504.12 ( $C_{24}H_{22}F_2N_2O_6S$ ); MS (ESI<sup>-</sup>): 503.25 (M-H<sup>-</sup>).

- 10 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoic acid (4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenyl)-amid (Beispiel G)



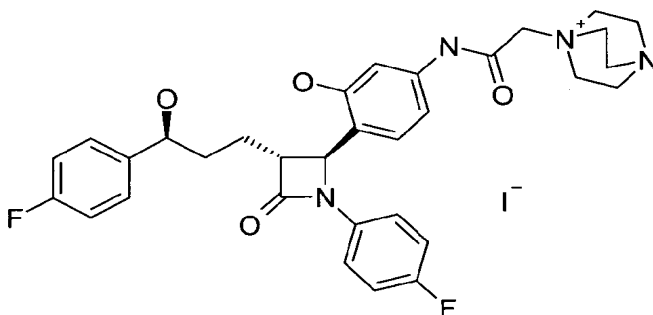
- 50 mg (0.12 mmol) Anilin **31** und 100 mg (0.24 mmol) Penta-O-acetylgluconsäure werden in 3 ml DMF gelöst. Man gibt 150 mg EDC und 75 mg HOBT zu und rührt 1
- 15 Stunde bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 20 ml Ethylacetat wird 3 mal mit NaCl-Lösung gewaschen über Kieselgel flitriert, eingengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 1:1 bis 0:1) gereinigt. Das erhaltene Produkt (65 mg) wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml 1 M NaOMe/MeOH versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird mit 0.5 M HCl/MeOH neutralisiert,
- 20 eingengt und der Rückstand mit Flashchromatographie



(Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3 dann 30/15/5) gesäult. Man erhält 40 mg Zuckerderivat Bsp. G als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 602.59 ( $C_{30}H_{32}F_2N_2O_9$ ); MS (ESI<sup>-</sup>): 601.40 (M-H<sup>-</sup>).

5

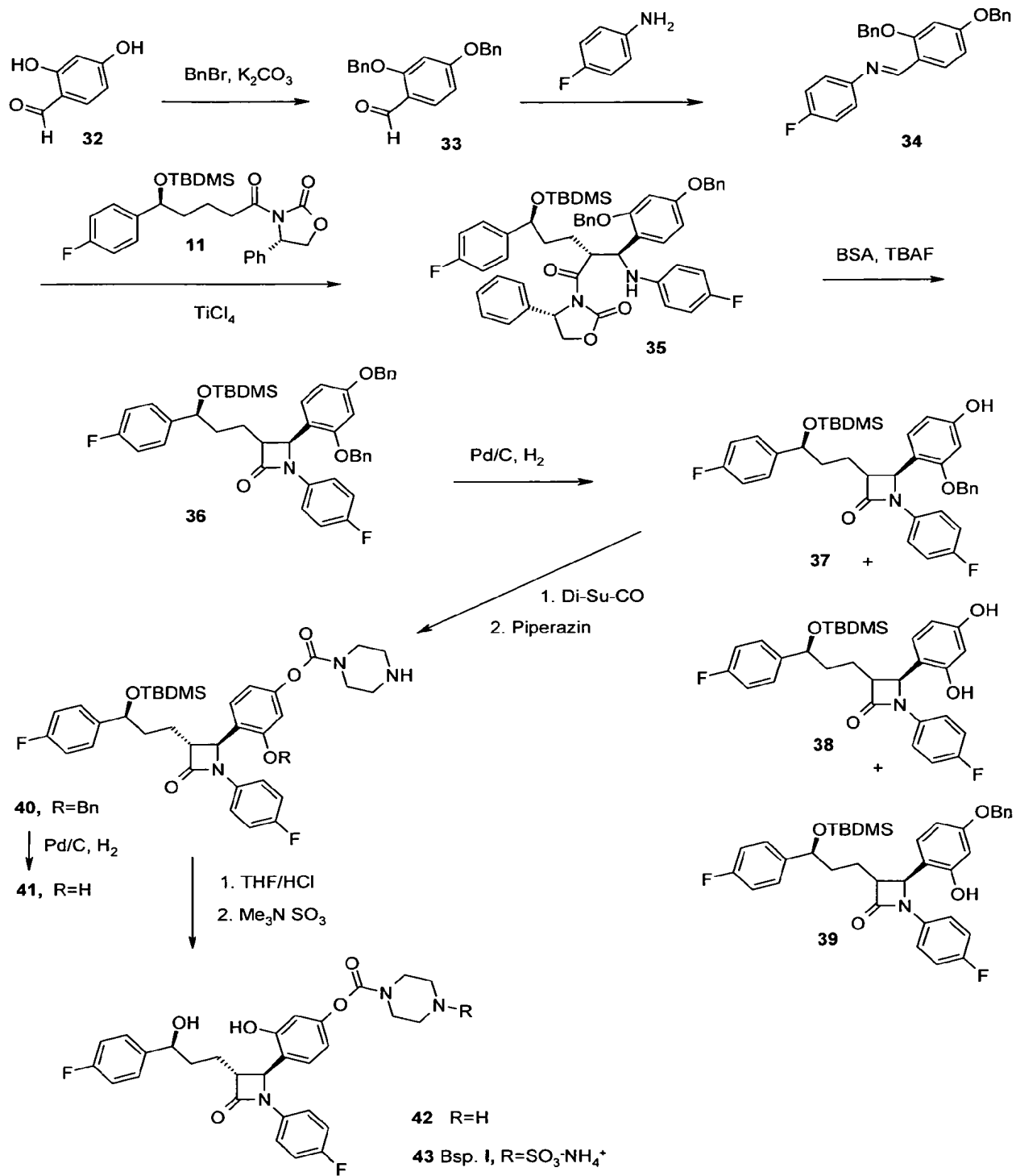
1-[(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenylcarbamoyl)-methyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan jodid (Beispiel H)



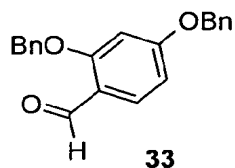
Bsp. H

- 10 54 mg (0.13 mmol) Anilin **31** und 150 mg Jodessigsäure werden analog mit EDC/HOBt gekoppelt wie bei der Synthese von Bsp. G beschrieben und man erhält 40 mg Iodid. Dieses wird in 5 ml Toluol und 1 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 200 ml DABCO wird 1 Stunde bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und man erhält das Trialkylammoniumalkylsalz Bsp. H mit dem Molekulargewicht 577.26
- 15 ( $C_{32}H_{35}F_2N_4O_4$ ); MS (ESI): 577.20 (M<sup>+</sup>).

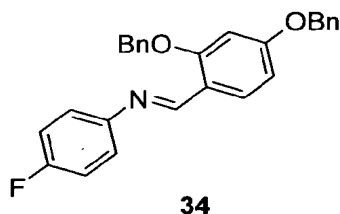
Schema 3



50

2,4-Dibenzyloxy-benzaldehyd 33

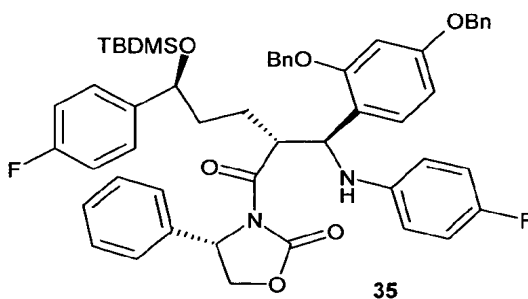
50 g (362 mmol) 2,4-Dihydroxy-benzaldehyd **32** (Aldrich) in 800 ml DMF mit 100 ml Benzylbromid und 200 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden analog der Synthese von **21** perbenzyliert und man erhält 96 g kristallines Produkt **33**.

(2,4-Dibenzyloxy-benzylidene)-(4-fluorophenyl)-amin 34

10

6.1 g (1.9 mmol) Aldehyd **33** wird mit 3.0 g (2.7 mmol) 4-Fluoranilin **9** analog der Synthese von Imin **10** umgesetzt und man erhält 6.0 g kristallines Imin **34**.

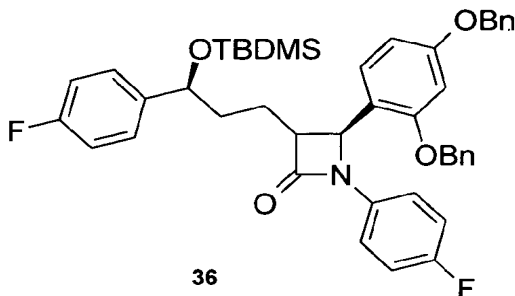
15

3-[2-[(2,4-Dibenzyloxy-phenyl)-(4-fluorophenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on 35

20 5.0 g (10.6 mmol) Oxazolidinon **11** und 8.0 g (19.4 mmol) Imin **34** werden analog der Synthese von Verbindung **12** umgesetzt und man erhält 7.5 g Iminadditionsprodukt **35**

als amorphen Feststoff.

3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-4-(2,4-dihydroxy-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **36**

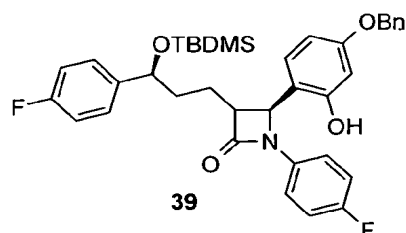
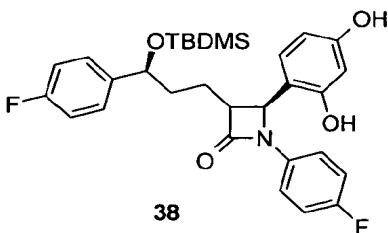
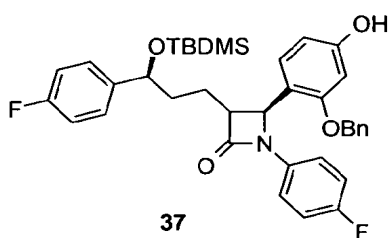


28.4 g (32.2 mmol) **35** werden analog der Synthese von beta-Lactam **13** cyclisiert und man erhält 13.1 g Lactam **36** als amorphen Feststoff.

4-(2-Benzyloxy-4-hydroxy-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **37**

3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-4-(2,4-dihydroxy-phenyl)-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **38**,

4-(4-Benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **39**



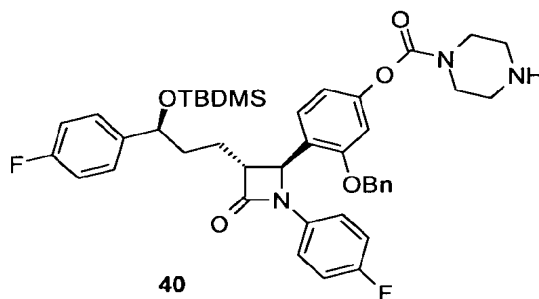
Die partielle Hydrierung von Verbindung **36** liefert ein Produktgemisch aus **37:38:39** wie 5.3:1.7:1. Bei einer vollständigen Hydrierung kann man das Diphenol **38** quantitativ erhalten.

13.1 g Lacton **36** werden in 200 ml Ethylacetat gelöst und mit 2 g Pd/C(10%/Pd) 3 Stunden bei 5 bar Wasserstoff hydriert. Das Produktgemisch wird mit

Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 3:1 bis 1:2) aufgetrennt. Zuerst eluiert Produkt **39**, dann **37** und als polarste Verbindung das Produkt **38**. Man erhält 5.3 g **37**, 1.7 g **38** und 1.0 g **39** alle als amorphe Feststoffe.

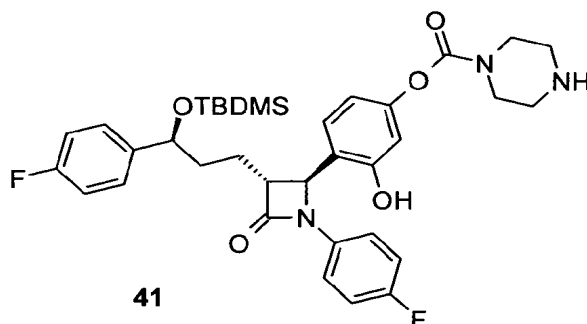
5

Piperazin-1-kohlensäure-3-benzyloxy-4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenyl ester **40**



1.0 g (1.6 mmol) Phenol **37** werden mit 1.0 g Di-SU-CO analog der Synthese von Verbindung **15** umgesetzt und man erhält 387 mg Piperazinderivat **40** und 405 mg Ausgangsmaterial **37** (dieses bildet sich aus der Zwischenstufe durch Angriff des Piperazins an der phenolischen Seite der Carbonylgruppe).

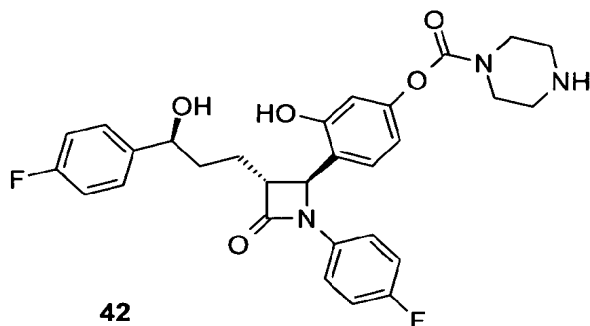
15 Piperazin-1-kohlensäure {4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-phenyl}-amid **41**



370 mg (0.50 mmol) Verbindung **40** werden analog der Hydrierungsvorschrift von Verbindung **14** benzylentschützt und man erhält 310 mg Piperazinderivat **41** als amorphen Feststoff.

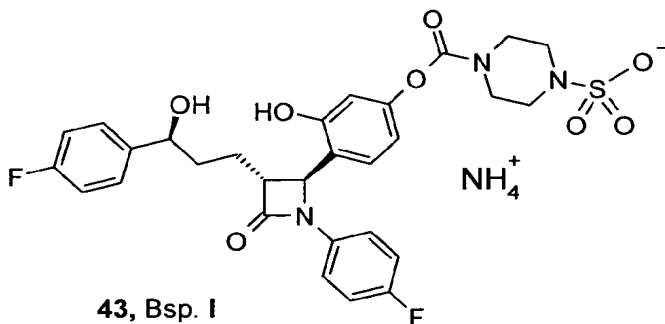
20

Piperazin-1-kohlensäure-4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenylester **42**



310 mg (0.48 mmol) Verbindung **41** werden mit wässriger HCl entschützt (analog Verbindung **16**) und man erhält 124 mg Piperazinderivat **42** als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 537.57 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>); MS (ESI<sup>+</sup>): 538.18 (M+H<sup>+</sup>).

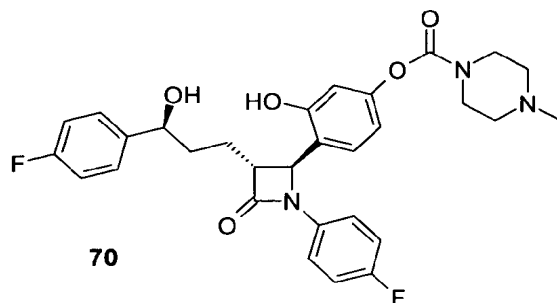
10 4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-  
3- hydroxy-phenoxy-carbonyl)-piperazin-1-schwefelsäureamid ammoniumsalz 43  
(Beispiel I)



70 mg (0.13 mmol) **42** werden mit dem SO<sub>3</sub>-Trimethylamin-Komplex analog der Synthese von Verbindung **17** umgesetzt. Man erhält 77 mg Schwefelsäureamid-derivat **43** (Beispiel I) als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 617.16 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S); MS (ESI<sup>+</sup>): 1235.05 (2M+H<sup>+</sup>).

20

4-Methyl-piperazin-1-kohlensäure-4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenylester, Verbindung 70



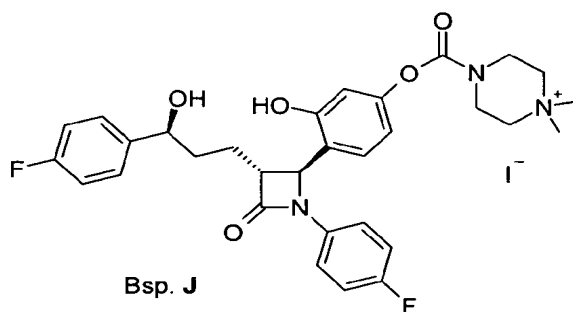
5

Die Synthese von Verbindung **70** wird analog wie die Herstellung von Verbindung **42** durchgeführt. Anstelle des Piperazins wird Methylpiperazin verwendet.

Molekulargewicht 551.60 ( $C_{30}H_{31}F_2N_3O_5$ ); MS ( $ESI^+$ ): 1103.08 ( $2M+H^+$ ).

10

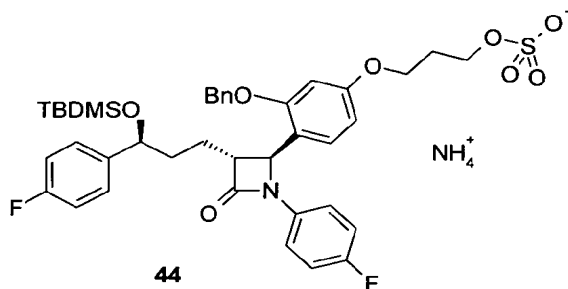
4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenoxy-carbonyl)-1,1-dimethyl-piperazin-1-ium iodid, Beispiel J



- 15 56 mg (0.10 mmol) Verbindung **70** werden analog der Synthese von Verbindung Bsp. **C** mit Methyljodid quarternisiert und man erhält 62 mg Ammoniumsalz Beispiel **J** als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 566.24 ( $C_{31}H_{34}F_2N_3O_5$ ); MS ( $ESI$ ): 566.48 ( $M^+$ ).

20

Schwefelsäure-mono-(3-{3-benzyloxy-4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-propyl)ester-ammoniumsalz **44**

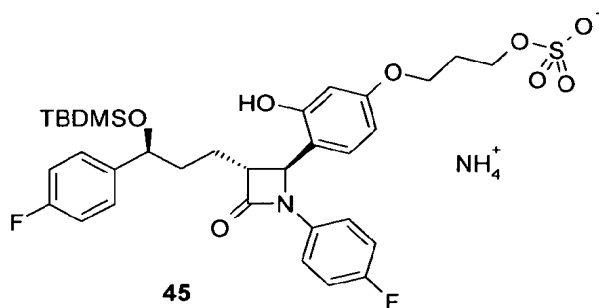


5

1.21 g (1.9 mmol) Phenol **37** werden in 30 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 3.0 g (21 mmol) 1,3-Propandiol-cyclic-sulfat (Aldrich) und 4.5 g  $K_2CO_3$  wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 2 N wässriger HCl leicht sauer gestellt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird noch 2 mal mit NaCl-Lösung gewaschen, dann mit Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak (30/5/1) basisch gestellt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flaschchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 100/7/1 dann 30/5/1 dann 30/10/3) gereinigt und man erhält 1.08 g Amoniumsals **44**.

15

Schwefelsäure-mono-(3-{4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-phenoxy}-propyl)ester-ammoniumsalz **45**



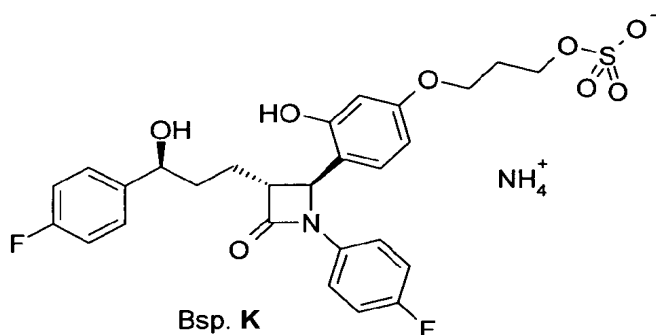
20



1.07 g (1.39 mmol) **44** werden in 20 ml Methanol mit 200 mg Pd/C (10% Pd) 2 Stunden bei 5 bar Wasserstoff hydriert und man erhält 979 mg Rohprodukt **45**.

5 Schwefelsäure-mono-[3-(4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenoxy)-propyl]ester-ammoniumsalz, Beispiel

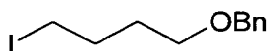
K



1.5 g Rohprodukt **45** werden 18 Stunden in einem Gemisch aus 40 ml THF und 10 ml  
 10 2 N wässriger HCl stehen gelassen. Die Lösung wird mit 50 ml  
 Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak (30/10/3) verdünnt (bis die Lösung basisch  
 ist) und eingengt. Der Rückstand wird in 30/5/1 suspendiert und über wenig Kieselgel  
 filtriert, mit 30/10/3 nachgewaschen, eingengt und der erhaltene Rückstand mit  
 Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann  
 15 30/10/3 dann 30/15/5) getrennt. Man erhält 1.03 g Ammoniumsalz Bsp. **K** mit dem  
 Molekulargewicht 563.14 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>8</sub>S); MS (ESI<sup>+</sup>): 1127.14 (2M+H<sup>+</sup>).

(4-Iodo-butoxymethyl)-benzol **46**

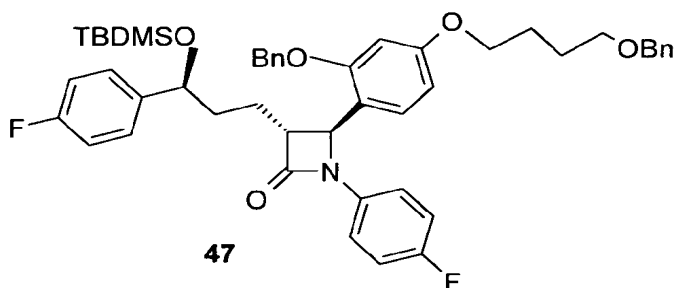
20



**46**

10 g (55.5 mmol) 4-Benzoyloxy-1-butanol (Aldrich) werden in 200 ml Toluol gelöst. Dann werden nacheinander 6 g (88 mmol) Imidazol, 17 g (64 mmol) Triphenylphosphin und dann 17 g (67 mmol) Iod unter starkem Rühren zugegeben. Nach 2 Stunden rühren wird mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und soviel Iod zugegeben, bis die organische Phase dunkel bleibt. Das überschüssige Iod wird mit 10%-iger Thiosulfatlösung reduziert, die organische Phase abgetrennt noch einmal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Kieselgel filtriert und dann eingeeengt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abgetrennt und die Mutterlauge eingeeengt. Man erhält 15.8 g Rohprodukt **46**.

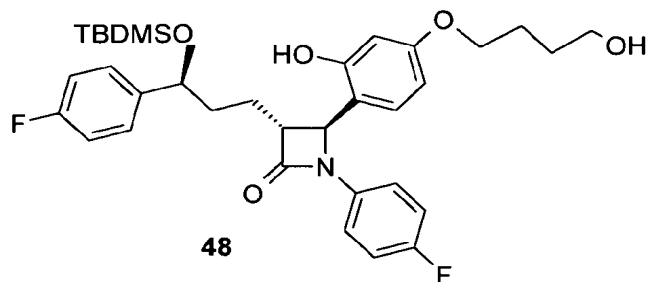
4-[2-Benzoyloxy-4-(4-benzoyloxy-butoxy)-phenyl]-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **47**



0.5 g (0.79 mmol) Phenol **37** werden mit 700 mg (2.4 mmol) Iodid **46** und 650 mg  $K_2CO_3$  in 15 ml DMF analog der Synthese von Verbindung **44** alkyliert und man erhält 300 mg **47** als amorphen Feststoff.

3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-[2-hydroxy-4-(4-hydroxy-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on **48**

58

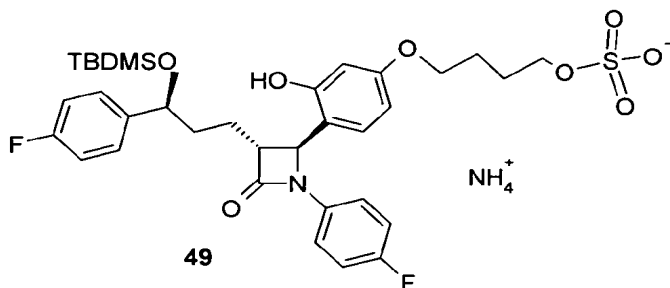


300 mg (0.38 mmol) **47** werden in 3 ml Methanol mit 60 mg Pd/C (10% Pd) bei 5 bar Wasserstoff 18 Stunden hydriert. Nach Flashchromatographie erhält man 155 mg Alkohol **48**.

5

Schwefelsäure-mono-(4-{4-[3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-phenoxy}-butyl)-ester-ammoniumsalz **49**

10



150 mg (0.25 mmol) **48** werden in 2 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 170 mg Trimethylaminschwefeltrioxid-Komplex wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 10 ml Methanol und 10 ml Toluol verdünnt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3) gesäut und man erhält 150 mg Sulfat **49**.

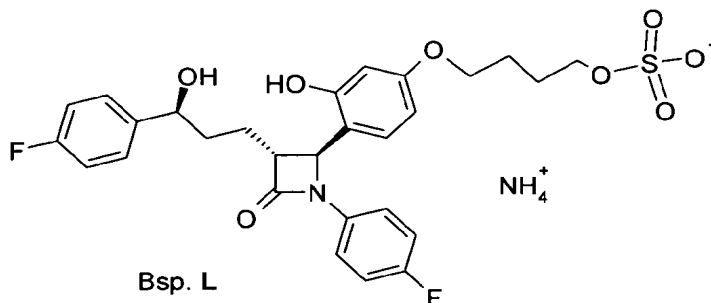
15 Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3) gesäut und man erhält 150 mg Sulfat **49**.

Schwefelsäure-mono-[4-(4-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-hydroxy-phenoxy}-butyl)-ester-ammoniumsalz, Beispiel

20

L

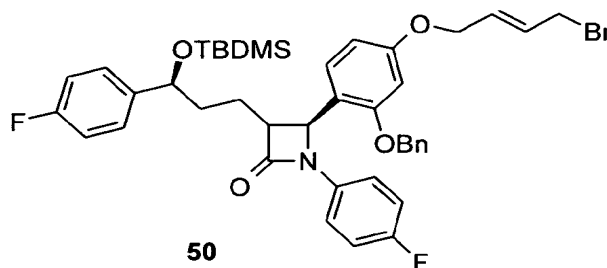
59



150 mg (0.22 mmol) **49** werden analog der Synthese von Verbindung Beispiel **K** TBDMS entschützt und man erhält 69 mg Sulfat Beispiel **L** mit dem Molekulargewicht 577.19 ( $C_{28}H_{29}F_2NO_8S$ ); MS ( $ESI^+$ ): 578.26 ( $M+H^+$ ).

5

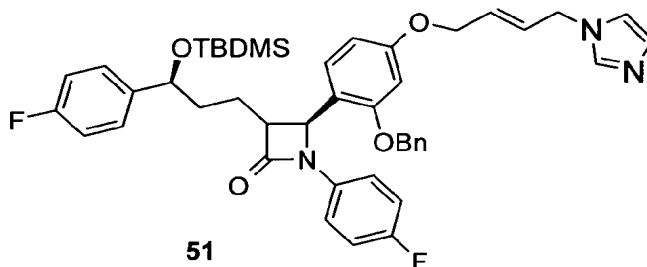
4-[2-Benzyloxy-4-(4-bromo-but-2-enyloxy)-phenyl]-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **50**



10

200 mg (0.32 mmol) Phenol **37** werden in 5 ml DMF mit 600 mg (2.8 mmol) 1,4-Dibrom-2-buten und 600 mg  $K_2CO_3$  alkyliert und man erhält 220 mg Bromid **50**.

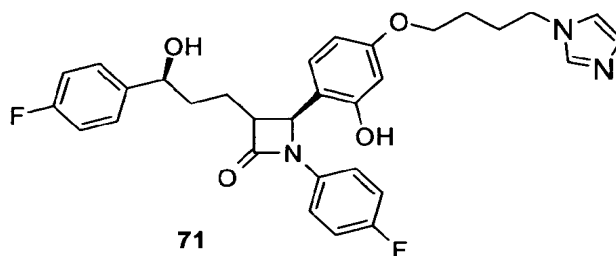
15 4-[2-Benzyloxy-4-(4-imidazol-1-yl-but-2-enyloxy)-phenyl]-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **51**



210 mg (0.28 mmol) **50** werden in 5 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 400 mg Imidazol 1 Stunde bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Flaschchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak 100/7/1 dann 30/5/1) gereinigt. Man erhält 155 mg Produkt **51**.

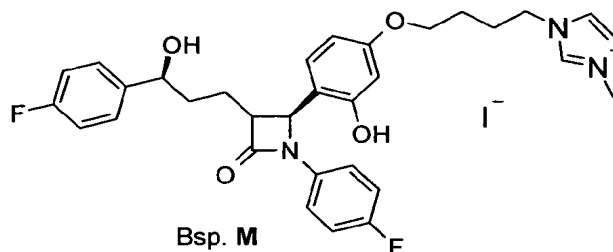
5

1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[2-hydroxy-4-(4-imidazol-1-yl-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on, Verbindung 71



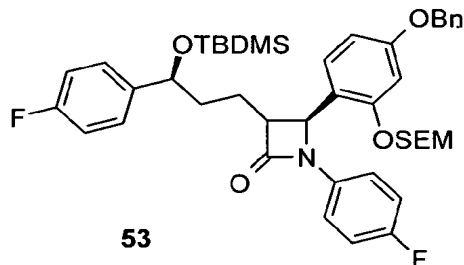
10 155 mg (0.21 mmol) **51** werden analog der Synthese von Bsp. **K** benzyl und silylentschützt und man erhält 75 mg Imidazolderivat **71** mit dem Molekulargewicht 547.61 ( $C_{31}H_{31}F_2N_3O_4$ ); MS ( $ESI^+$ ): 548.23 ( $M+H^+$ ).

15 3-[4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenoxy)-butyl]-1-methyl-3H-imidazol-1-ium-iodid, Beispiel M



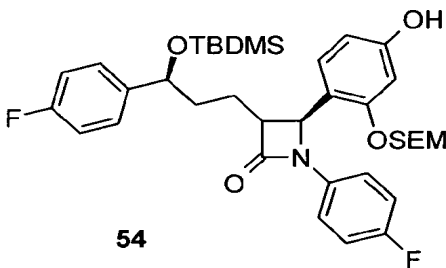
55 mg (0.10 mmol) **71** werden in 2 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 2 ml  
 20 Methyljodid läßt man 3 Stunden bei 80°C Ölbadtemperatur am Rückfluß kochen. Nach Absaugen des ausgefallenen Produktes erhält man 46 mg Bsp. **M** als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 562.25 ( $C_{32}H_{34}F_2N_3O_4$ ); MS ( $ESI$ ): 562.11 ( $M^+$ ).

4-[4-Benzyloxy-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **53**

**53**

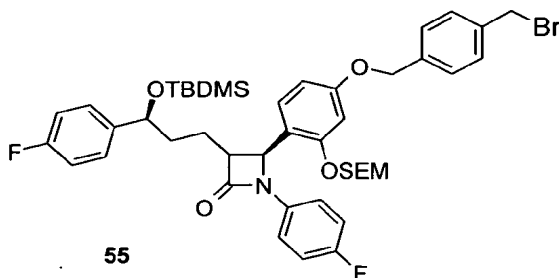
1.0 g (1.59 mmol) Phenol **39** werden mit 0.8 ml SEMCl (Aldrich) und 1.2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 5 ml DMF umgesetzt und man erhält 1.3 g SEM-geschütztes Phenol **53**.

3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-[4-hydroxy-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-azetidin-2-on **54**

**54**

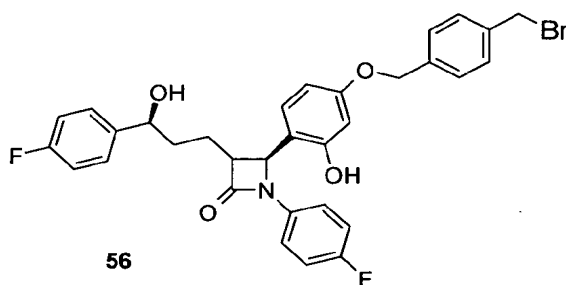
1.1 g (1.4 mmol) **53** werden mit Pd/C analog der Synthese von Verbindung **14** hydriert und man erhält 0.9 g Phenol **54**.

4-[4-(4-Bromomethyl-benzyloxy)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-azetidin-2-on **55**

**55**

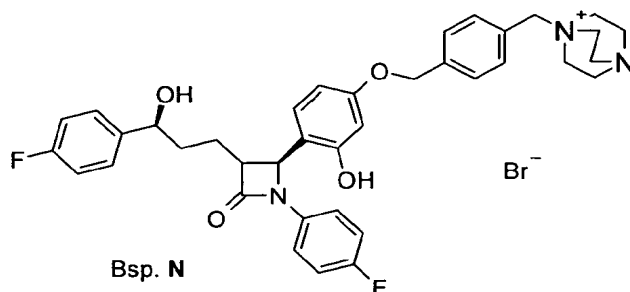
0.9 g (1.3 mmol) Phenol **54** werden mit 2.5 g (9.5 mmol) p-Xylen-dibromid (Aldrich) und 2.5 g  $K_2CO_3$  in 30 ml DMF umgesetzt und man erhält 0.6 g Bromid **55**.

5 4-[4-(4-Bromomethyl-benzyloxy)-2-hydroxy-phenyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on **56**



0.6 g (0.7 mmol) **55** werden in 30 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 6 ml 2 N wässriger HCl wird 7 Stunden auf 60°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt, die organische Phase noch zwei mal mit  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n.Heptan/Ethylacetat 1:1) getrennt und man erhält 340 mg entschütztes Bromid **56**.

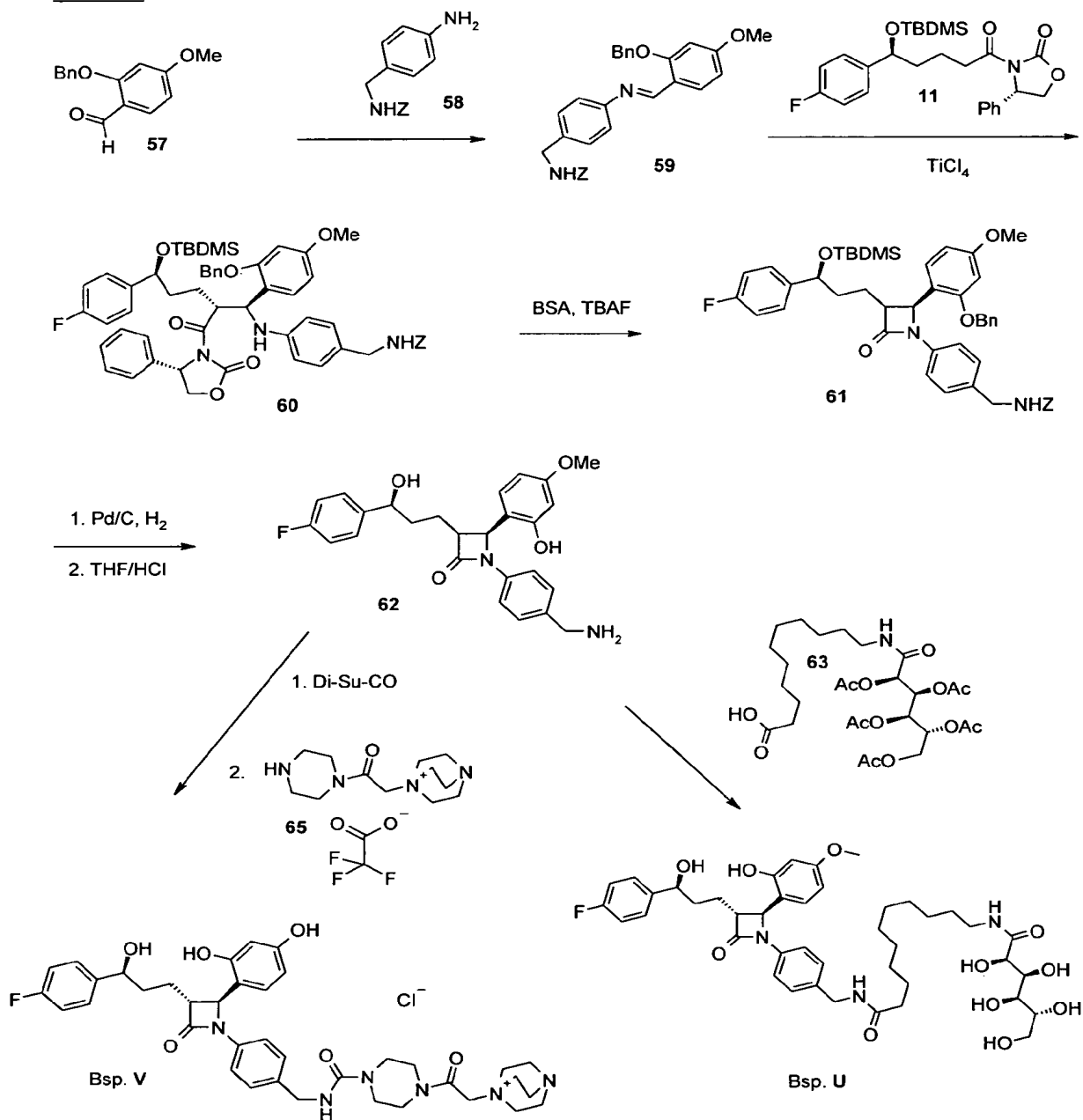
15 1-[4-(4-{1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-3-hydroxy-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan-bromid, Beispiel N



20 122 mg (0.20 mmol) **56** werden in 5 ml Toluol gelöst und mit 150 mg DABCO 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Toluol

gewaschen und man erhält 138 mg Trialkylammoniumalkylsalz Bsp. N mit dem Molekulargewicht 640.30 ( $C_{38}H_{40}F_2N_3O_4$ ); MS (ESI): 640.38 ( $M^+$ ).

Schema 4

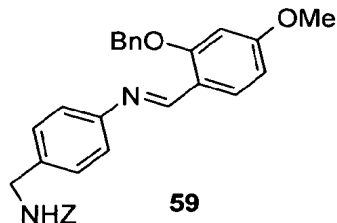




64

{4-[(2-Benzyloxy-4-methoxy-benzylidene)-amino]-benzyl}-carbaminsäure-benzylester

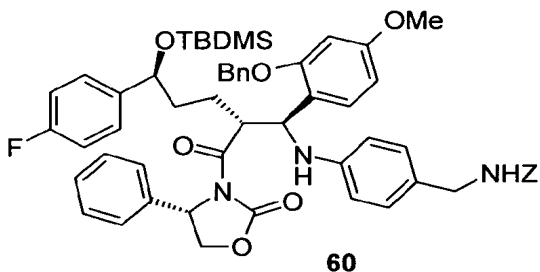
**59**



- 8 g (33 mmol) Aldehyd **57** und 10 g (Rohprodukt) Anilin **58** werden analog der  
5 Synthese von Imin **10** umgesetzt und man erhält 6.5 g kristallines Produkt **59**.

{4-[1-(2-Benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluoro-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-pentylamino]-benzyl}-

- 10 carbaminsäure-benzylester **60**

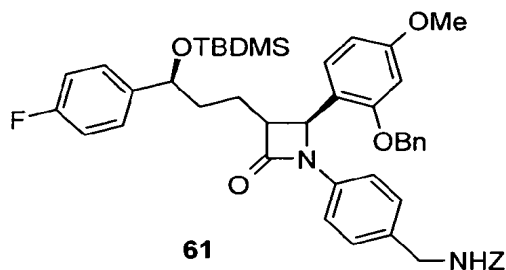


2.5 g (7.0 mmol) Oxazolidinon **11** und 3.0 g (6.2 mmol) Imin **59** werden analog der  
Synthese von Verbindung **12** umgesetzt und man erhält 1.78 g Produkt **60** und 1.5 g  
zurückgewonnenes Edukt **11**.

15

(4-{2-(2-Benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-4-oxo-azetidin-1-yl}-benzyl)-carbaminsäure-benzylester **61**

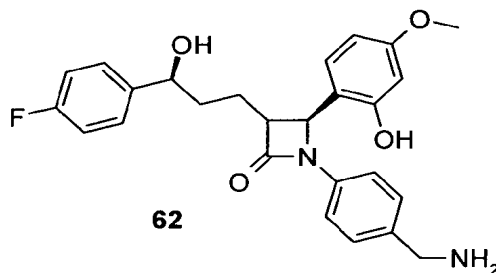
65



1.78 g (1.9 mmol) **60** werden analog der Synthese von beta-Lactam **13** cyclisiert und man erhält 880 mg Produkt **61**.

5

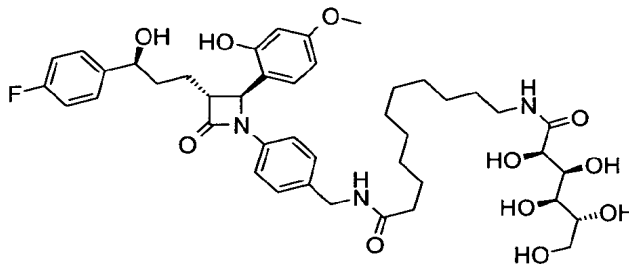
1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on **62**



860 mg (1.1 mmol) **61** werden analog der Synthese von Bsp. **O** benzyl und silylentschützt und man erhält 300 mg beta-Lactam **62** als amorphen Feststoff.

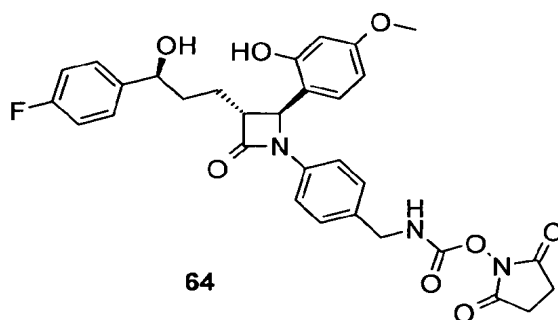
11-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-undecansäure-4-[3-[3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid.

15 Beispiel **O**



60 mg (0.11 mmol) Benzylamin **62** werden analog Bsp. **G** mit 200 mg Säure **63**, 150 mg EDC und 75 mg HOBt in 5 ml DMF (16 Stunden bei Raumtemperatur) umgesetzt und man erhält 50 mg acyliertes Bsp. **O**. Dieses Zwischenprodukt wird mit MeOH/NaOMe entschützt und man isoliert 29 mg Zuckerderivat Bsp. **O** als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 811.95 ( $C_{43}H_{58}FN_3O_{11}$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 812.42 ( $M+H^+$ ).

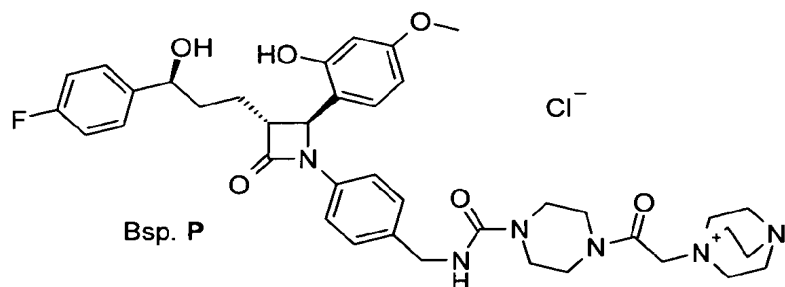
{4-[3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-carbaminsäure-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-ester **64**



100 mg (0.22 mmol) **62** werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 100 mg Di-Su-CO 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach aufkonzentrieren der Reaktionslösung wird der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 1:2 dann 0:1) gereinigt und man erhält 60 mg **64**.

1-[2-(4-{4-[3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane-chlorid Beispiel **P**

67



60 mg (0.10 mmol) **64** werden in 3 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 40 mg Piperazinderivat **65** und 0.3 ml 1 N wässrige Natronlauge rührt man 4 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird auf 1 ml eingengt, mit 1 ml DMF verdünnt und über präparative HPLC gereinigt. Man erhält 23 mg Ammoniumsalz Bsp. **P** mit dem Molekulargewicht 715.36 (C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>); MS (ESI):715.34 (M<sup>+</sup>).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

#### **Beeinflussung der Cholesterolabsorption + <sup>3</sup>H- Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster**

- 15 NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (<sup>14</sup>C-Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.
- 20 Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (<sup>14</sup>C-Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit <sup>3</sup>H-TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.B. 1 µCi/Maus bis 5 µCi/Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn)

- 25 ((Spikung mit 0,25 µCi <sup>14</sup>C-Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen ) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol-label)

- 5 (Cholesterolabsorptionstest) oral appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol und  $^3\text{H}$  Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

- 10 Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol.

#### **Auswertung:**

- 15 Kotproben:

Es wird das Gesamtgewicht bestimmt, mit Wasser auf definiertes Volumen aufgefüllt, dann homogenisiert, Aliquot eingetrocknet und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrannt: Die Menge von radioaktiv  $^3\text{H}$ -  $\text{H}_2\text{O}$  und  $^{14}\text{C}$ -  $\text{CO}_2$  wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an  $^3\text{H}$ -

- 20 Taurocholsäure bzw.  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik ). Die  $\text{ED}_{200}$ -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

- 25 Leberproben:

Die aufgenommene Menge von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in die Leber wird in Abhängigkeit von der applizierten Dosis der Testsubstanz im Verhältnis zu einer Kontrollgruppe (Vehikel-behandelt) ausgewertet. Die  $\text{ED}_{50}$  Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von  $^{14}\text{C}$ - Cholesterol in die

- 30 Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe.

Die folgenden ED<sub>50</sub>-Werte (Leberwerte; Maus) belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

| Beispiel Nr. |   | ED <sub>50</sub> (Leber) [mg/Maus] |
|--------------|---|------------------------------------|
| 5            | O | < 0.01                             |
|              | M | < 0.1                              |
|              | A | 0.01                               |
|              | P | 0.3                                |
| 10           | B | < 0.1                              |
|              | I | 0.01                               |
|              | H | 0.01                               |
|              | F | 0.3                                |
| 15           | E | < 0.01                             |
|              | C | 0.1                                |
|              | K | < 0.01                             |
|              | N | 0.01                               |

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I sehr gut die Aufnahme von Cholesterol aus dem Magendarmtrakt hemmen.

#### Hamstermodell:

Syrische Hamster (in Gruppen von n=5-9) erhalten eine mit 0,1 % cholesterinangereicherter Standarddiät (ssniff, Soest Germany). Die Testsubstanzen werden in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder einem anderen geeigneten Vehikel angesetzt und mindestens 3 Dosierungen an 12 aufeinander folgenden Tagen einmal täglich mit der Schlundsonde appliziert.

Am Tag 12 werden die Tiere in tiefer Narkose aus der Aorta entblutet. Im Serum werden Gesamt-Cholesterin, LDL- Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride mit standard Kits von Roche nach den Richtlinien der German Society for Clinical

Chemistry analysiert.

Die ED<sub>50</sub> Werte für LDL Cholesterincholesterinsenkung gegenüber placebobehandelten Kontrolltieren wurden mit einem standard logistischen Modell für die Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet.

**Daten aus Hamsterversuchen:**

Die folgenden ED<sub>50</sub>-Werte (Serum LDL Cholesterinwerte; Hamster, [mg/kg]) belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I:

|   |                     |                        |
|---|---------------------|------------------------|
| 5 | <u>Beispiel Nr.</u> | <u>ED<sub>50</sub></u> |
|   | A                   | 0.2                    |
|   | I                   | <0.1                   |
|   | E                   | 0.1                    |

10

**Leberexposition:**

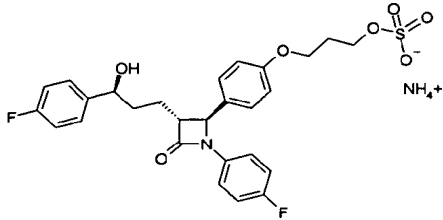
Die Leberexposition der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den entsprechenden Verbindungen ohne Hydroxyfunktion in 2''-Stellung wurde in vivo an der männlichen Wistar-Ratte untersucht. An der mit Ketamin/Midazolam (Ketamin 80 mg/kg i.p. + Midazolam 5 mg/kg i.p.) betäubten Ratte wird nach Laparotomie in der Linea alba das Präparat intraduodenal appliziert. Hierbei wird versucht, einen unmittelbaren Reflux des Präparates in den Magen zu verhindern. Die Tiere bleiben während des gesamten Versuches in Narkose. Am Versuchsende, nach 2 h, wird für die Substanzbestimmung die Leber herauspräpariert. Die Bestimmung der Substanzspiegel in den Leberhomogenaten erfolgt mittels LC-MS/MS. Hierzu werden zunächst die Proteine durch Zugabe von Acetonitril in Anwesenheit eines internen Standards ausgefällt. Ein Teil des Überstands wird mit einem geeigneten Puffer versetzt, und ein Aliquot der Mischung wird injiziert. Die Auswertung der Messung erfolgt über die Peakflächen von Analyt und internem Standard.



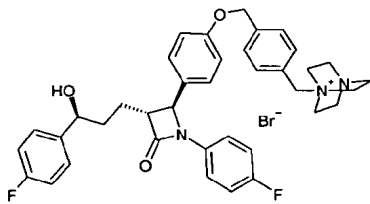
## Ergebnisse:

$C_{\max}$ -Werte in der Leber (L) nach oraler Gabe von 10 mg/kg Körpergewicht

## "H-Verbindungen"



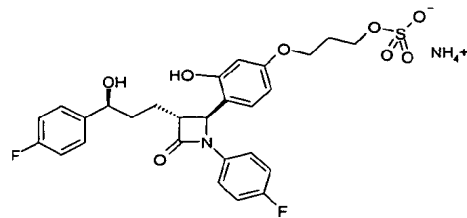
L = 24.3  $\mu\text{g/mL}$



L = 0.20  $\mu\text{g/mL}$

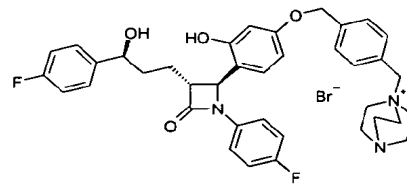
## "2"-OH-Verbindungen"

## Beispiel K



L = 0.30  $\mu\text{g/mL}$

## Beispiel N

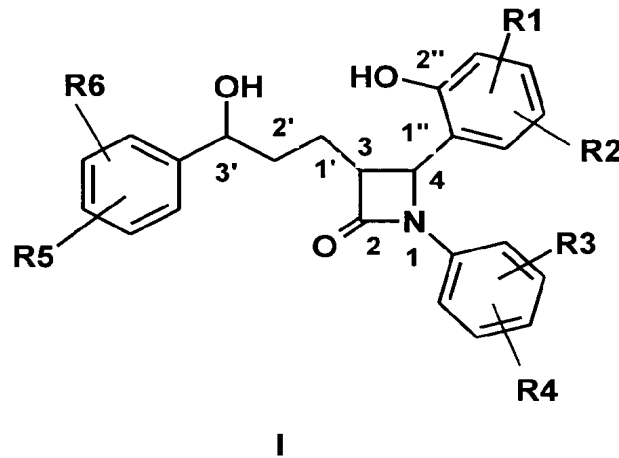


L = 0.08  $\mu\text{g/mL}$

Aus diesen Daten ist abzulesen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen deutlich geringere Leberspiegel aufweisen und so die Belastung der Leber reduzieren.

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>,  
 wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des  
 Alkylenrests durch –S(O)<sub>n</sub>-, mit n = 0 – 2, –O-, –(C=O)-, –(C=S)-, –CH=CH-,  
 –C≡C-, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, –N(Phenyl)-, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)-, –N(CO-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-, –N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-, –N(CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl),  
 N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Aryl), –N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Heteroaryl), –NH- oder durch bis zu  
 dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu  
 vierfach mit R7 substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder  
 Heterocycloalkylreste ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder  
 alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6

- sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- 5
- R7 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 10 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-  
 15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Aryl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylring ein bis 3-fach  
 20 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- LAG C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-cycloaliphatischer mit 2 bis 9 Hydroxyfunktionen substituierter  
 25 Rest oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-aliphatischer mit 2 bis 10 Hydroxyfunktionen substituierter Rest, wobei jeweils eine oder mehrere Hydroxyfunktionen durch einen –NHR<sub>8</sub>-Rest ersetzt sein können;  
 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;  
 acyclischer, mono- oder bi-cyclischer Trialkylammonium-Rest,  
 30 acyclischer, mono- oder bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, wobei bis zu drei Kohlenstoffatome durch N, O oder S(O), mit n = 0-2, ersetzt sein können; N-alkylierte Heteroaromaten, wie z. B. Imidazolium oder

Pyridinium;

5                    -O-(SO<sub>2</sub>)-OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-SO<sub>3</sub>H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NH<sub>2</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NHOH); -NR<sub>8</sub>-C(=NR<sub>9</sub>)(NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>); wobei n = 1 – 5 ist und R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die Bedeutung  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>, wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -S(O)<sub>n</sub>-, mit n = 0 – 2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-, -N(CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)-, -N(CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl), N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Aryl), -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-Heteroaryl), -NH- oder durch bis zu dreifach mit R<sub>7</sub> substituierte Aryl-  
 15 oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R<sub>7</sub> substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können; besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20     2.     Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>                    unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkylen-(LAG),  
 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -  
 25 N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- oder -NH- oder durch bis zu dreifach mit R<sub>7</sub> substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R<sub>7</sub> substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können;

30                    H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkiny, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder

- alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 $C(=NH)(NH_2)$ ,  $PO_3H_2$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2-NH_2$ ,  $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $S-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $S-(CH_2)_n-Phenyl$ ,  $SO-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO-(CH_2)_n-Phenyl$ ,  $SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO_2-(CH_2)_n-Phenyl$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $NH_2$  substituiert sein kann;  
 $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $NH(C_1-C_7)-Acyl$ , Phenyl,  $O-(CH_2)_n-Phenyl$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $SO_2-CH_3$ ,  $COOH$ ,  $COO-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $CONH_2$ ;
- R7 F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ , CN,  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$ ,  $(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $(C_2-C_6)-Alkenyl$ ,  $(C_2-C_6)-Alkynyl$ ,  $O-(C_1-C_6)-Alkyl$ , wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 $C(=NH)(NH_2)$ ,  $PO_3H_2$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2-NH_2$ ,  $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $S-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $S-(CH_2)_n-Phenyl$ ,  $SO-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO-(CH_2)_n-Phenyl$ ,  $SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $SO_2-(CH_2)_n-Phenyl$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $NH_2$  substituiert sein kann;  
 $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $NH(C_1-C_7)-Acyl$ , Aryl,  $O-(CH_2)_n-Aryl$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Arylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$ ,  $SO_2-CH_3$ ,  $COOH$ ,  $COO-(C_1-C_6)-Alkyl$ ,  $CONH_2$ ;
- LAG  $C_4-C_{10}$ -cycloaliphatischer mit 2 bis 9 Hydroxyfunktionen substituierter Rest oder  $C_2-C_{10}$ -aliphatischer mit 2 bis 10 Hydroxyfunktionen substituierter Rest, wobei jeweils eine oder mehrere Hydroxyfunktionen durch einen -NHR8-Rest ersetzt sein können;  
Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;

acyclischer, mono- oder bi-cyclischer Trialkylammonium-Rest,  
acyclischer, mono- oder bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, wobei  
bis zu drei Kohlenstoffatome durch N, O oder S(O), mit  $n = 0-2$ , ersetzt  
sein können; N-alkylierte Heteroaromaten, wie z. B. Imidazolium oder  
Pyridinium;

-O-(SO<sub>2</sub>)-OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-SO<sub>3</sub>H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-  
P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NH<sub>2</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NHOH); -NR<sub>8</sub>-  
C(=NR<sub>9</sub>)(NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>); wobei  $n = 1 - 5$  ist und R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub>  
unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl,  
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl  
sein können;

wobei immer mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die Bedeutung  
(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-,  
-(C=O)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- oder -NH- oder durch bis zu  
dreifach mit R<sub>7</sub> substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit  
R<sub>7</sub> substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können;  
besitzen muß,

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> unabhängig voneinander H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylen-(LAG) hat, wobei ein  
oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)-,  
oder -NH- oder durch bis zu dreifach mit R<sub>7</sub> substituierte Aryl- oder  
Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R<sub>7</sub> substituierte (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-  
Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sein können, wobei immer  
einer der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> immer die Bedeutung H und der andere die  
Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylen-(LAG) besitzt.

R2, R4, R5, R6            H;

R7            F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 5            CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-  
              C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder  
              alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
              C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-  
              C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-  
              (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6  
 10            sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
              CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
              NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Aryl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
              Aryl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylring ein bis 3-fach  
              substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 15            Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  
              COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

LAG            C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-cycloaliphatischer mit 2 bis 9 Hydroxyfunktionen substituierter  
 20            Rest oder C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-aliphatischer mit 2 bis 10 Hydroxyfunktionen  
              substituierter Rest, wobei jeweils eine oder mehrere Hydroxyfunktionen  
              durch einen –NHR8-Rest ersetzt sein können;  
              Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;  
              acyclischer, mono- oder bi-cyclischer Trialkylammonium-Rest,  
              acyclischer, mono- oder bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, wobei  
 25            bis zu drei Kohlenstoffatome durch N, O oder S(O), mit n = 0-2, ersetzt  
              sein können; N-alkylierte Heteroaromaten, wie z. B. Imidazolium oder  
              Pyridinium;

             -O-(SO<sub>2</sub>)-OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-SO<sub>3</sub>H; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-  
 30            P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NH<sub>2</sub>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-C(=NH)(NHOH); -NR8-  
              C(=NR9)(NR10R11); wobei n = 1 – 5 ist und R8, R9, R10 und R11  
              unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl,  
              (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl

sein können;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 5 4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

LAG  $-(CH_2)_{0-10}-O-(SO_2)-OH$ ,  $-(CH_2)_{0-10}-SO_3H$  oder ein mono- oder bi-cyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, in dem bis zu drei Kohlenstoffatome durch N, O oder  $S(O)_n$ , mit  $n = 0-2$ , ersetzt sein können;

10

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 15 5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

20

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alfa Agonisten, PPAR alfa/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide,

25

30



Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glycogenphosphorylaseinhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der

5 Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta,

10 Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB kinase, Modulatoren des Glucocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten,

15 CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren,

20 RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

25 10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und

30 Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1

bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
5 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der  
Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch  
gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger  
10 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form  
gebracht wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/010840

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/08 C07D401/12 C07D487/08 C07D403/12 A61K31/495  
A61K31/435 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*    | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|--------------|---|-----------------------|
| X            | WO 2005/047248 A (MICROBIA INC [US];<br>MARTINEZ EDUARDO [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>ANTONELL) 26 May 2005 (2005-05-26)<br>Verbindungen: Bsp. 61, 65, 66, 73, 74, 75,<br>127<br>Med. Verwendung: S. 12, letzter Absatz | 1-14                  |
| X            | WO 2005/069900 A (MERCK & CO INC [US];<br>GARCIA-CALVO MARGARITA [US])<br>4 August 2005 (2005-08-04)<br>Verbindung 7<br>Med. Verwendung: vgl. S. 49, Zeile 24   | 1-14                  |
| P, X         | WO 2006/116499 A (MICROBIA INC [US];<br>MARTINEZ EDUARDO [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>LUNDIGRA) 2 November 2006 (2006-11-02)<br>Verbindung 8  | 1-14                  |
| -----<br>-/- |   |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 January 2007

Date of mailing of the international search report

11/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, Martin

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010840

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X      | WO 2006/086562 A (MICROBIA INC [US];<br>ZIMMER DANIEL P [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>LUNDRIGAN) 17 August 2006 (2006-08-17)<br>Verbindungen gemäss Tabellen 1A, 2A<br>page 235 - page 239<br>----- | 1-14                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010840

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) |               | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------|---------------------|
| WO 2005047248                             | A | 26-05-2005          | AU                         | 2004288822 A1 | 26-05-2005          |
|   |   |                     | CA                         | 2545058 A1    | 26-05-2005          |
|   |   |                     | EP                         | 1682499 A1    | 26-07-2006          |
| WO 2005069900                             | A | 04-08-2005          | CA                         | 2553769 A1    | 04-08-2005          |
|   |   |                     | EP                         | 1723414 A2    | 22-11-2006          |
| WO 2006116499                             | A | 02-11-2006          | NONE                       |               |                     |
| WO 2006086562                             | A | 17-08-2006          | NONE                       |               |                     |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/010840

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D205/08 C07D401/12 C07D487/08 C07D403/12 A61K31/495  
A61K31/435 A61P3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | WO 2005/047248 A (MICROBIA INC [US];<br>MARTINEZ EDUARDO [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>ANTONELL) 26. Mai 2005 (2005-05-26)<br>Verbindungen: Bsp. 61, 65, 66, 73, 74, 75,<br>127<br>Med. Verwendung: S. 12, letzter Absatz | 1-14               |
| X          | WO 2005/069900 A (MERCK & CO INC [US];<br>GARCIA-CALVO MARGARITA [US])<br>4. August 2005 (2005-08-04)<br>Verbindung 7<br>Med. Verwendung: vgl. S. 49, Zeile 24   | 1-14               |
| P,X        | WO 2006/116499 A (MICROBIA INC [US];<br>MARTINEZ EDUARDO [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>LUNDIGRA) 2. November 2006 (2006-11-02)<br>Verbindung 8  | 1-14               |
|            | -----<br>-/-   |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Januar 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/01/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, Martin

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P, X       | WO 2006/086562 A (MICROBIA INC [US];<br>ZIMMER DANIEL P [US]; TALLEY JOHN J [US];<br>LUNDRIGAN) 17. August 2006 (2006-08-17)<br>Verbindungen gemäss Tabellen 1A, 2A<br>Seite 235 - Seite 239<br>----- | 1-14               |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2006/010840**

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   |            | Datum der<br>Veröffentlichung |            | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |  | Datum der<br>Veröffentlichung |  |
|--|---|------------|-------------------------------|------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|--|
| WO 2005047248                                      | A | 26-05-2005 | AU                            | 2004288822 | A1                                |  | 26-05-2005                    |  |
|  |   |            | CA                            | 2545058    | A1                                |  | 26-05-2005                    |  |
|  |   |            | EP                            | 1682499    | A1                                |  | 26-07-2006                    |  |
| WO 2005069900                                      | A | 04-08-2005 | CA                            | 2553769    | A1                                |  | 04-08-2005                    |  |
|  |   |            | EP                            | 1723414    | A2                                |  | 22-11-2006                    |  |
| WO 2006116499                                      | A | 02-11-2006 | KEINE                         |            |                                   |  |                               |  |
| WO 2006086562                                      | A | 17-08-2006 | KEINE                         |            |                                   |  |                               |  |